



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

FARMACOCINÉTICA DA GERIATRIA

Trabalho submetido por
Ana Rafaela Costa Coelho
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2016



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

FARMACOCINÉTICA DA GERIATRIA

Trabalho submetido por
Ana Rafaela Costa Coelho
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Maria Deolinda Auxtero

novembro de 2016

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer à minha orientadora, Professora Doutora Maria Deolinda Auxtero, por todo o seu apoio e paciência, todos os conselhos e críticas construtivas, pela sua disponibilidade e profissionalismo, demonstrados ao longo da elaboração desta monografia.

Às minhas grandes amigas de faculdade, Patrícia Figueira, Inês Guedes, Ana Teresa, Vera Grilo e Anucha Mangi pelos cinco anos de amizade, vivências, companheirismo, crescimento e diversão. Que continuem sempre presentes na minha vida.

À Inês Lemos, a minha grande companheira, colega de quarto e amiga, por todo o seu apoio e constante preocupação. Longe, mas sempre perto!

Aos meus amigos de sempre, Manuel Barjona, Ana Fernandes, Rita Oliveira, João Daniel, César Lima, Joana Carina, Fábio Quintas, João Pires e João Sérgio. Vocês sabem o que representam na minha vida.

À minha família por todo o apoio e carinho.

Acima de tudo, às pessoas mais importantes da minha vida, **mãe, pai e irmã**, por tudo o que fizeram e fazem por mim, por nunca me deixarem desistir, apoiarem e acreditarem sempre em mim (muitas vezes, mais do que eu própria). Tudo aquilo que sou, a vocês o devo.

São um orgulho e exemplo a seguir!

Obrigada a todos!

Resumo

A população mundial está a envelhecer. Em 2050, estima-se que o número de pessoas com 60 e mais anos de idade ultrapasse os 2 mil milhões. Desta forma, torna-se impreterível um estudo mais intensivo da ação dos fármacos no idoso.

Os idosos são a faixa etária com maior suscetibilidade e debilidade para desenvolver patologias, surgindo com elas a necessidade do uso de fármacos. Neste contexto surge a polimedicação, que consiste na toma simultânea de 5 ou mais medicamentos, e está na origem da maioria das interações medicamentosas e reações adversas a medicamentos manifestadas pelos idosos.

O idoso apresenta inúmeras alterações fisiológicas, nomeadamente, no sistema cardiovascular, gastrointestinal, hepático e renal e, alterações farmacológicas, nomeadamente ao nível dos padrões farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Em termos farmacocinéticos, as alterações no sistema renal e função hepática são as que apresentam maiores repercussões. Os fenómenos de Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção (ADME) dos fármacos apresentam grandes diferenças no idoso comparativamente com adultos jovens. A insuficiência renal e a diabetes são das doenças mais prevalentes nesta faixa etária.

Dadas as alterações que o envelhecimento acarreta, bem como patologias concomitantes e a polimedicação, torna-se necessário ajustar o regime posológico dos fármacos a administrar ao idoso, de forma a otimizar a sua terapêutica.

Palavras-chave: Idoso, Farmacocinética, Polimedicação, Alterações no idoso.

Abstract

Worldwide, the population is ageing. In 2050, it is estimated that the number of people with 60 or more years will exceed 2 billion. In light of this, it becomes crucial a more intensive study about the effects of the drugs in the elderly.

The elderly are the age group with the greatest susceptibility and debility to develop diseases, arising the need of using medication. Therefore, polymedication emerges, which consists of taking 5 or more drugs simultaneously, and is the source of most drug interactions and adverse reactions to drugs observed in the elderly.

The elderly have numerous physiological changes in the cardiovascular, digestive and renal systems and also pharmacological changes, both in the pharmacokinetic and pharmacodynamic processes. Regarding the pharmacokinetics, the changes on the renal system and hepatic function are the ones with greater repercussion. The absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) of the drugs are very different in the elderly, comparing to young adults. Kidney failure and diabetes are among the most prevalent diseases of the elderly.

Given the changes that occur with ageing, as well as concomitant diseases and polymedication, it is important to adjust the dose regimen of the drugs for the elderly in order to optimize their therapy.

Keywords: Elderly, Pharmacokinetics, Polymedication, Changes in the elderly.

Índice Geral

1. Introdução.....	15
1.1. Farmacocinética.....	15
1.1.1. Absorção	16
1.1.1.1. Via Oral.....	17
1.1.1.2. Via Sublingual.....	19
1.1.1.3. Via Retal.....	19
1.1.1.4. Via Intravenosa (IV).....	19
1.1.1.5. Via Intramuscular (IM)	20
1.1.1.6. Via Subcutânea (SC)	20
1.1.2. Distribuição.....	21
1.1.3. Metabolismo	24
1.1.4. Excreção.....	25
1.1.4.1. Filtração Glomerular	26
1.1.4.2. Secreção Tubular.....	27
1.1.4.3. Reabsorção Tubular.....	27
1.2. Envelhecimento populacional.....	28
2. Desenvolvimento.....	33
2.1. Alterações Fisiológicas da Geriatria.....	33
2.1.1. Medidas Antropométricas e Composição Corporal.....	35
2.1.2. Sistema Cardiovascular e Sistema Respiratório	36
2.1.3. Trato Gastrointestinal	37
2.1.4. Fígado e Pâncreas	37
2.1.5. Sistema Renal	38
2.2. Alterações Farmacocinéticas da Geriatria	39
2.2.1. Absorção	39

2.2.2.	Distribuição.....	41
2.2.3.	Metabolismo	42
2.2.4.	Excreção.....	43
2.3.	Alterações patológicas com implicações farmacocinéticas.....	45
2.3.1.	Insuficiência Renal (IR).....	45
2.3.2.	Diabetes	47
3.	Conclusão	53
4.	Bibliografia.....	55

Índice de Figuras

Figura 1- Biodisponibilidade de um fármaco de acordo com a via de administração. .	18
Figura 2 - Fases de metabolização de um fármaco no fígado	25
Figura 3 - Constituição do nefrónio e localização das fases de excreção de fármacos.	26
Figura 4 - Ionização do Fenobarbital.....	28
Figura 5 - Estrutura etária da população residente em Portugal entre 2005 e 2015	30
Figura 6 - Índice de Envelhecimento em Portugal entre 2005 e 2015	30
Figura 7 - Alterações na composição corporal como consequência da idade	35
Figura 8- Prevalência da Diabetes por faixa etária em Portugal no ano de 2014	48
Figura 9- Prevalência da Diabetes por sexo em Portugal no ano de 2014	48
Figura 10 - Principais complicações crónicas da Diabetes	50

Índice de Tabelas

Tabela 1- Grau de lipossolubilidade consoante o pH do meio e pKa do fármaco.	23
Tabela 2- Exemplos de fatores que afetam a concentração das proteínas plasmáticas Albumina e α 1- GPA.	42
Tabela 3- Classificação típica da função renal. Grupos 1-5 definidos de acordo com o valor de clearance de creatinina.....	45

Lista de Abreviaturas

- **ADN** - Ácido Desoxirribonucleico
- **ADME** - Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção
- **AINE** - Anti-inflamatório não esteroide
- **BHE** - Barreira Hemato-Encefálica
- **BP** - Barreira Placentária
- **CYP450** - Citocromo P450
- **EPP** - Efeito de Primeira Passagem
- **IBP** - Inibidor da Bomba de Protões
- **INE** - Instituto Nacional de Estatística
- **IM** - Intramuscular
- **IR** - Insuficiência Renal
- **IV** - Intravascular
- **MDRD** - Modificação da Dieta em Doenças Renais
- **MNSRM** - Medicamento não sujeito a receita médica
- **P-gP** - Glicoproteína P
- **SC** - Subcutânea
- **SNC** - Sistema Nervoso Central
- **TFG** - Taxa de Filtração Glomerular
- **TGI** - Trato Gastrointestinal
- **α_1 – GPA** - Glicoproteína α_1 ácida

Glossário

Farmacocinética - estuda o percurso de um fármaco no organismo durante um determinado período de tempo, referindo-se à ação do organismo sobre o fármaco. Refere-se às etapas que o fármaco sofre desde a sua administração até à sua excreção. Engloba os fenómenos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (Katzung, Masters, & Trevor, 2012).

Geriatría - ramo da medicina que se centra na prestação de cuidados de saúde em idade avançada, tem como objetivo geral a manutenção da saúde e a funcionalidade dos idosos e como objetivos específicos a prevenção, o diagnóstico e o tratamento precoces da doença (Veríssimo, 2014).

Idoso - indivíduo com idade igual ou superior a 65 anos (Organização Mundial da Saúde (OMS), 2015).

Índice de envelhecimento - relação entre a população idosa e a população jovem, definida habitualmente como o quociente entre o número de pessoas com 65 ou mais anos e o número de pessoas com idades compreendidas entre os 0 e os 14 anos (expressa habitualmente por 100 pessoas dos 0 aos 14 anos) (Instituto Nacional de Estatística (INE), 2009).

1. Introdução

A compreensão e aplicação dos princípios farmacocinéticos pode aumentar a probabilidade do sucesso terapêutico e reduzir a ocorrência de reações adversas a medicamentos.

Este trabalho tem como objetivo perceber e identificar, em termos farmacocinéticos, quais as alterações a que o idoso está sujeito, nomeadamente nas etapas de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME), relacioná-las com o processo natural de envelhecimento, e apreciar as implicações dessas alterações na terapêutica desta faixa etária.

Para a realização desta monografia foi efetuada uma pesquisa bibliográfica com recurso a livros, revistas, revisões e artigos indexados nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Académico, tendo sido utilizadas algumas palavras-chave como farmacocinética, idoso, envelhecimento, alterações fisiológicas, alterações farmacocinéticas, insuficiência renal e diabetes. A seleção dos artigos baseou-se no título, resumo e na data de realização dos mesmos, sendo que o presente trabalho contempla bibliografia em português, espanhol e inglês desde 1991 até 2016.

1.1. Farmacocinética

A farmacocinética desempenha um papel fulcral no estabelecimento de um regime posológico ou no ajustamento de um regime já estabelecido. Estuda o percurso de um fármaco no organismo durante um determinado período de tempo, referindo-se à ação do organismo sobre o fármaco, ou seja, às etapas que o fármaco sofre desde a sua administração até à sua excreção. Engloba os fenómenos ADME que são responsáveis pela velocidade de início de ação, intensidade do efeito e duração de ação do fármaco no organismo (Harvey & Mycek, 2007).

A biodisponibilidade, tempo de semivida, volume de distribuição e clearance são os parâmetros farmacocinéticos responsáveis pela regulação da disposição do fármaco no organismo. A biodisponibilidade corresponde à fração da dose de fármaco que atinge a circulação sistémica e o tempo de semivida é o tempo necessário para que a concentração plasmática de fármaco se reduza a metade. Quanto ao volume de distribuição, trata-se do

volume que seria necessário para dissolver o fármaco de modo a obter a concentração plasmática do mesmo. É um parâmetro que traduz o grau de distribuição do fármaco no organismo. A clearance, por sua vez, é um parâmetro de eliminação que corresponde ao volume de sangue que é depurado do fármaco na unidade de tempo (Yogarathnam, Ditch, Medeiros, Miller, & Smith, 2016).

1.1.1. Absorção

A absorção consiste na passagem de um fármaco desde o seu local de administração até à circulação sistêmica. O fármaco atravessa as membranas celulares com recurso a mecanismos de difusão passiva, difusão facilitada, transporte ativo ou pinocitose (endocitose). A velocidade e extensão da absorção dependem da via de administração. A seleção da via de administração está condicionada, primeiramente, pelas propriedades físico-químicas do fármaco, relativamente à sua forma e peso molecular, lipossolubilidade, grau de ionização, e posteriormente, pelos objetivos terapêuticos, como por exemplo, se existe a necessidade de um início de ação rápido ou se existe restrição de acesso a um local específico (Harvey & Mycek, 2007).

A maioria dos fármacos são ácidos ou bases fracas, sendo de extrema importância conhecer o pH do meio, o que condiciona o grau de ionização do fármaco e, consequentemente a sua absorção, distribuição e excreção (Harvey & Mycek, 2007).

Os fármacos atravessam mais facilmente as membranas se forem não-ionizados (Harvey & Mycek, 2007).

No caso dos ácidos fracos, a forma HA não-ionizada consegue penetrar através das membranas celulares, no entanto, a A^- não consegue. Tal como para as bases fracas, a forma B não-ionizada consegue penetrar através das membranas, mas a BH^+ não consegue (Harvey & Mycek, 2007).

A fração de cada forma depende do pH no local de absorção (meio) e da força do ácido fraco ou base fraca, que é representada pelo pKa. Sendo que quanto menor o pKa de um fármaco maior é a acidez (Harvey & Mycek, 2007).

A relação do pKa e da razão entre as concentrações ácido-base com o pH é expressa pela equação de Henderson-Hasselbalch:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{BASE}]}{[\text{ÁCIDO}]}$$

$$\text{Para ácidos: } \text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$\text{Para bases: } \text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

Esta equação é útil para determinar a quantidade de fármaco que será encontrada em dois compartimentos separados por uma membrana, os quais apresentam diferentes pH, como é o caso do estômago (pH 1-1,5) e do plasma sanguíneo (pH 7,4) (Harvey & Mycek, 2007).

As principais vias de administração sistêmica de fármacos são a entérica (administração oral, sublingual e retal) e a parentérica (intravenosa, intramuscular e subcutânea) (Harvey & Mycek, 2007; Verma, Thakur, Deshmukh, Jha, & Verma, 2010).

Visto a administração tópica não se tratar de uma via sistêmica, o seu estudo farmacocinético não apresenta grande relevância, pelo que não será contemplada nesta monografia.

1.1.1.1. Via Oral

A administração do fármaco por via oral é a mais comum, mas também a mais complexa. Esta via permite o uso de diversas formas farmacêuticas (soluções, suspensões, cápsulas, comprimidos, comprimidos revestidos), a autoadministração e é indolor, tornando-se por isso uma via confortável para o doente (Verma *et al.*, 2010).

No entanto, diversos fatores como a motilidade gastrointestinal, o pH, o fluxo sanguíneo no local de absorção, a área disponível para a absorção, o tempo de contacto com a superfície de absorção e a espessura da membrana celular condicionam a absorção do fármaco por via oral e consequentemente, a sua biodisponibilidade (Harvey & Mycek, 2007).

Como se verifica na **Figura 1**, a biodisponibilidade por via oral encontra-se diminuída comparativamente com a biodisponibilidade por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea.

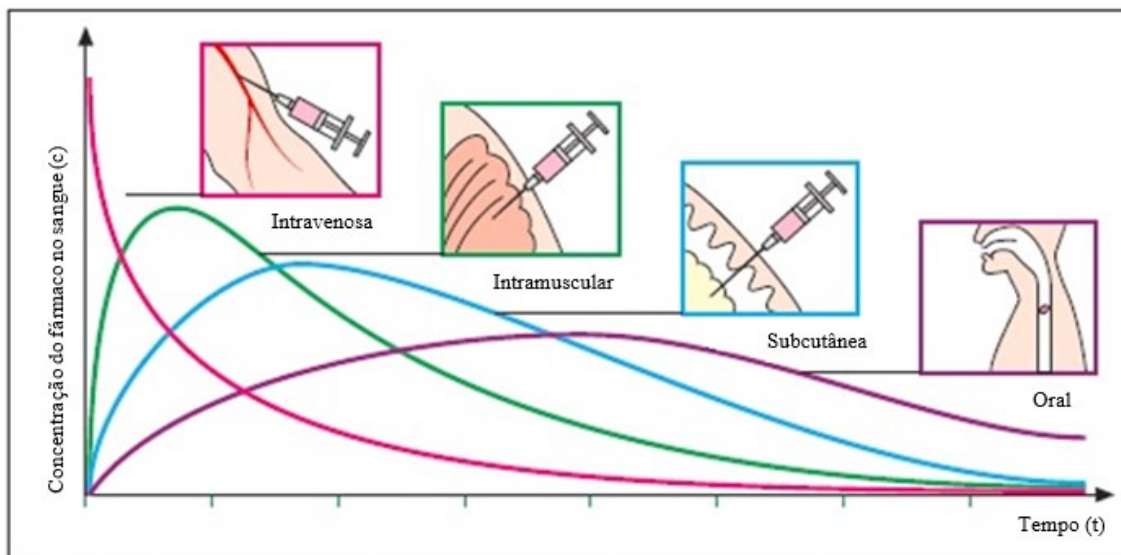


Figura 1- Biodisponibilidade de um fármaco de acordo com a via de administração (Adaptado de Carlos, 2015).

Uma maior área e tempo de contacto do fármaco com a barreira absorvente, bem como uma maior irrigação da superfície absorvente, conduzem a uma maior absorção (Harvey & Mycek, 2007).

Os fármacos administrados por via oral são absorvidos na sua forma inalterada pelo trato gastrointestinal (TGI) e transportados diretamente para o fígado através da circulação portal, o que permite ao fígado metabolizá-los antes de alcançarem a circulação sistémica. Esta metabolização pré-sistémica designa-se de efeito de primeira passagem (EPP) e é responsável pela redução da biodisponibilidade oral de alguns fármacos (Harvey & Mycek, 2007; Verma *et al.*, 2010). Quando há um extenso EPP, a via oral pode não ser uma opção válida, como no caso da lidocaína cuja biodisponibilidade oral é de apenas 3% (Taniguchi & Guengerich, 2009). A presença de alimentos ou perturbações no TGI também afetam a absorção oral do fármaco e, naturalmente, a sua biodisponibilidade. Fármacos que são destruídos pelo ácido gástrico, como a penicilina, na presença de alimentos, tornam-se indisponíveis para a absorção devido ao retardamento do esvaziamento gástrico (Harvey & Mycek, 2007).

1.1.1.2. Via Sublingual

A administração sublingual permite a difusão do fármaco na rede capilar, ou seja, a entrada direta na circulação sistêmica, evitando o EPP. A absorção é imediata e tem início de ação rápido. Um exemplo disso é a administração de nitroglicerina, um vasodilatador direto, utilizado na crise aguda de angina de peito (Harvey & Mycek, 2007; Verma *et al.*, 2010).

Contudo, é uma via pouco conveniente, uma vez que o doente tem de manter a forma farmacêutica na boca, o que pode ser inviável caso o fármaco seja irritante ou tenha um sabor desagradável. Apenas permite a administração de pequenas doses e é necessário um especial cuidado para que não ocorra deglutição (de forma a evitar o EPP) (Verma *et al.*, 2010).

1.1.1.3. Via Retal

A administração por via retal evita a destruição do fármaco pelo pH baixo do estômago ou pelas enzimas intestinais. 50% da drenagem da região retal não passa pela circulação portal, ocorrendo uma diminuição no EPP pelo fígado (Harvey & Mycek, 2007).

A absorção por via retal é mais rápida do que por via oral, mas mais irregular. Devido à pequena superfície absorptiva e incerta retenção no reto (presença de fezes), existe a possibilidade de irritação da mucosa retal e absorção errática (Harvey & Mycek, 2007).

Esta via é útil caso o fármaco provoque emese quando administrado oralmente ou em indivíduos que estão inconscientes ou não conseguem deglutir (Verma *et al.*, 2010).

1.1.1.4. Via Intravenosa (IV)

A via intravenosa (IV), nomeadamente a administração por bólus, é utilizada em casos de emergência, de forma a obter uma ação imediata do fármaco. Por esta via o fármaco evita o TGI e o EPP, a biodisponibilidade é máxima (100%), uma vez que toda

a dose de fármaco atinge a circulação sistêmica, como ilustra a **Figura 1**. Para fármacos com margem terapêutica estreita, é necessária uma monitorização apertada, uma vez que esta via pode produzir hemólise ou causar outras reações adversas, como embolias, por libertação rápida de concentrações elevadas do fármaco no plasma e nos tecidos (perigo de toxicidade exacerbada). Descuidadamente, no local da injeção IV, pode ocorrer a introdução de bactérias por meio de contaminação (Harvey & Mycek, 2007; Verma *et al.*, 2010).

1.1.1.5. Via Intramuscular (IM)

Utiliza-se esta via quando não é possível utilizar a via oral, ou por razões farmacológicas (hidrólise digestiva ou má absorção) ou clínicas (alterações da consciência, perturbações da deglutição, emese, necessidade de uma ação mais rápida) (Harvey & Mycek, 2007; Verma *et al.*, 2010).

O músculo estriado é pouco innervado por fibras sensitivas e é muito vascularizado, o que lhe confere rápida absorção. Desta forma, geralmente, a velocidade de absorção é muito mais rápida por esta via do que pela via subcutânea (Harvey & Mycek, 2007).

Por via IM, podem ser administrados fármacos como soluções aquosas ou “formulações depots” (suspensão de um fármaco em veículo não-aquoso). Os fármacos em solução aquosa têm uma rápida absorção, ao passo que a absorção das “formulações depots” é lenta (libertação prolongada) (Harvey & Mycek, 2007).

A absorção IM depende da concentração e osmolaridade da solução injetada, da superfície de contacto entre o músculo-esquelético e o fármaco injetado, da vascularização muscular, bem como da existência de obesidade (Verma *et al.*, 2010).

1.1.1.6. Via Subcutânea (SC)

Ao contrário da via IV, a via subcutânea (SC) requer absorção, sendo mais lenta que a mesma, no entanto, a injeção SC minimiza os riscos associados à injeção IV (Harvey & Mycek, 2007).

O fármaco é injetado diretamente sob a pele, no tecido subcutâneo, e difunde-se através do tecido conjuntivo. A barreira absorptiva é constituída pela parede dos capilares (Harvey & Mycek, 2007).

As soluções ou suspensões que vão ser injetadas devem ser neutras e isotônicas, de forma a não causarem dor, irritação ou até mesmo necrose (Harvey & Mycek, 2007; Verma *et al.*, 2010).

A velocidade de absorção aumenta com a irrigação sanguínea da zona injetada, exercício físico, aplicação de calor no local de injeção, bem como com massagem por aumento da difusão do fármaco (Harvey & Mycek, 2007; Verma *et al.*, 2010).

No entanto, a absorção por via SC é mais lenta do que por via IM, devido à menor irrigação (Harvey & Mycek, 2007).

A insulina e a heparina são exemplos de fármacos muito utilizados por esta via de administração (Harvey & Mycek, 2007).

1.1.2. Distribuição

A distribuição consiste no processo pelo qual o fármaco vai ser transferido da circulação sistêmica para os fluidos, tecidos e órgãos. Assim que o fármaco atinge a circulação sistêmica tem a capacidade de se distribuir num dos compartimentos principais da água corporal: compartimento intracelular ou compartimento extracelular (plasma ou fluido intersticial) (Harvey & Mycek, 2007).

A distribuição do fármaco pelos diferentes tecidos corporais depende do fluxo sanguíneo, da permeabilidade capilar, do grau de ligação do fármaco às proteínas plasmáticas, do grau de lipossolubilidade (hidrossolúvel ou lipossolúvel) do fármaco e dos estados patológicos do indivíduo (Harvey & Mycek, 2007).

Os fármacos tendem a distribuir-se mais rapidamente nos tecidos mais irrigados, como o rim, cérebro, coração, pulmões e fígado. De um modo mais lento, distribuem-se para os tecidos menos vascularizados, como o músculo (principalmente o esquelético em repouso), a pele, o tecido adiposo e o tecido conjuntivo (Harvey & Mycek, 2007).

A barreira hemato-encefálica (BHE) e a barreira placentária (BP) têm uma importância especial no que diz respeito à distribuição dos fármacos, sendo que podem dificultar (BHE) ou facilitar (BP) a distribuição dos mesmos.

Barreira Hemato-Encefálica (BHE)

A BHE é uma barreira permeável altamente seletiva, é composta por células endoteliais capilares, que são conectadas por *tight junctions* ou junções de oclusão, que apresentam uma resistência elétrica muito elevada. Por difusão passiva permite a passagem de água, alguns gases e moléculas lipossolúveis, bem como permite o transporte seletivo de moléculas como a glicose e aminoácidos. Desempenha um papel importante na manutenção do Sistema Nervoso Central (SNC), protegendo o cérebro de compostos tóxicos e de muitas infecções bacterianas (Fong, 2015).

A distribuição do fármaco para o cérebro está condicionada pelo fluxo sanguíneo e pela capacidade de difusão do fármaco através da BHE. Para atravessar a BHE o fármaco necessita de ser lipossolúvel e/ou existirem recetores específicos ao nível da barreira (Fong, 2015; Wynne & Blagburn, 2010).

Barreira Placentária

A placenta tem como função fornecer oxigénio e nutrientes da mãe para o feto. A BP não constitui uma barreira à passagem de fármacos. A passagem dos fármacos é feita por difusão passiva, transporte ativo ou pinocitose (Ganapathy, Prasad, Ganapathy, & Leibach, 2000; Leik, Willey, Graham, & Walsh, 2004).

Os fármacos lipossolúveis, de baixo peso molecular e não ionizados atravessam facilmente a BP. Já os fármacos na forma ionizada ou com baixa lipossolubilidade não atravessam tão facilmente, mas mesmo assim conseguem penetrar a BP (Leik *et al.*, 2004).

Quando um fármaco apresenta uma massa molecular muito elevada (como por exemplo a heparina) ou se liga extensamente às proteínas plasmáticas, tende a permanecer no plasma. A fração livre de fármaco, não acoplada às proteínas plasmáticas, é a responsável pelo efeito terapêutico (Harvey & Mycek, 2007).

A maioria dos fármacos que circulam na corrente sanguínea, estão ligados a proteínas plasmáticas. A albumina é a principal proteína plasmática e é responsável pela ligação a moléculas de carácter ácido, enquanto a glicoproteína α_1 ácida (α_1 – GPA) tem maior afinidade para se ligar a moléculas de carácter básico. O efeito terapêutico e a toxicidade dos fármacos dependem não só da dose administrada e da eliminação do fármaco, mas também da concentração da fração livre (especialmente em fármacos com margem terapêutica estreita) (Harvey & Mycek, 2007).

Como já foi referido os fármacos podem ser ácidos ou bases fracas, sendo que podem ser hidrossolúveis ou lipossolúveis. Dependendo do pH do meio e do pKa do fármaco, este apresentará diferente grau de lipossolubilidade, como se verifica na **Tabela 1** (Harvey & Mycek, 2007).

Tabela 1- Grau de lipossolubilidade consoante o pH do meio e pKa do fármaco.

<p><i>pKa do fármaco</i></p> <p><i>pH do meio</i></p>	<p><i>Básico</i></p> <p><i>Ácido</i></p>	
	<i>Básico</i>	<i>Ácido</i>
<i>Básico</i>	Lipossolúvel	Hidrossolúvel
<i>Ácido</i>	Hidrossolúvel	Lipossolúvel

Sendo que quanto mais lipossolúvel for o fármaco mais facilmente atravessará a membrana (Harvey & Mycek, 2007).

Em obesos, há um aumento do débito cardíaco o que origina um aumento da perfusão intestinal e consequentemente um aumento da absorção (Poggesi, Benedetti, Whomsley, & Lamer, 2009).

A perfusão de tecidos magros é mais rápida do que em indivíduos normais, o que leva a uma distribuição mais rápida de compostos em tecidos. O volume de distribuição de fármacos lipofílicos encontra-se alterado até certo ponto. No entanto, as alterações no volume de distribuição são específicas de cada fármaco, pois cada fármaco tem diferente afinidade para o tecido adiposo em excesso. Fármacos como as benzodiazepinas (lipossolúveis), em indivíduos obesos, atravessam facilmente as membranas, ocorrendo um aumento no tempo de semivida e na duração de ação do fármaco. Em obesos, não existem alterações significativas nos níveis das proteínas plasmáticas, exceto, na obesidade mórbida, em que há um aumento da $\alpha 1$ -GPA (Hanley, Abernethy, & Greenblatt, 2010; Poggesi *et al.*, 2009).

Em queimados, a permeabilidade intestinal encontra-se aumentada (Jaehde & Sorgel, 1995).

As lesões de queimadura provocam alterações significativas nos níveis plasmáticos de proteínas. Normalmente, pacientes com queimaduras apresentam uma redução na albumina e um aumento na $\alpha 1$ -GPA (Jaehde & Sorgel, 1995).

1.1.3. Metabolismo

Fármacos polares são filtrados pelos rins a partir do sangue e facilmente excretados pela urina, enquanto fármacos apolares sofrem reabsorção ou depositam-se no tecido adiposo. Como a maioria das moléculas com atividade farmacológica é lipossolúvel (apolar) e liga-se fortemente a proteínas plasmáticas, se estas não sofressem metabolização seriam facilmente reabsorvidas e teriam uma ação extremamente prolongada (Taniguchi & Guengerich, 2009).

A metabolização ou biotransformação é o processo que permite a excreção dos fármacos, geralmente a nível renal, através do aumento da sua polaridade (Pereira, 2007). Os produtos de degradação (metabólitos) resultantes da metabolização são, geralmente, menos ativos farmacologicamente do que os que lhe deram origem. Por outro lado, existem os pró-fármacos, moléculas, em que o produto de degradação resultante da metabolização tem maior atividade farmacológica do que o que o originou (Harvey & Mycek, 2007; Taniguchi & Guengerich, 2009).

O fígado é o principal órgão de metabolismo dos fármacos, no entanto, outros órgãos apresentam função metabólica significativa, nomeadamente a pele, os pulmões, o TGI e os rins e, independentemente da localização física do metabolismo, as principais executantes do mesmo são as enzimas do citocromo P450 (CYP450) (Taniguchi & Guengerich, 2009).

As principais enzimas envolvidas no metabolismo de fármacos são a CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C10, CYP2C19, CYP2E1 e CYP1A2 (Taniguchi & Guengerich, 2009).

A CYP3A4 é a enzima mais abundante e está envolvida no metabolismo de mais de 50% dos fármacos utilizados na prática clínica (Taniguchi & Guengerich, 2009).

Na **Figura 2** é possível observar que as reações de metabolização se encontram divididas em fase I (oxidação/redução/hidrólise) e fase II (conjugação) (Pereira, 2007).

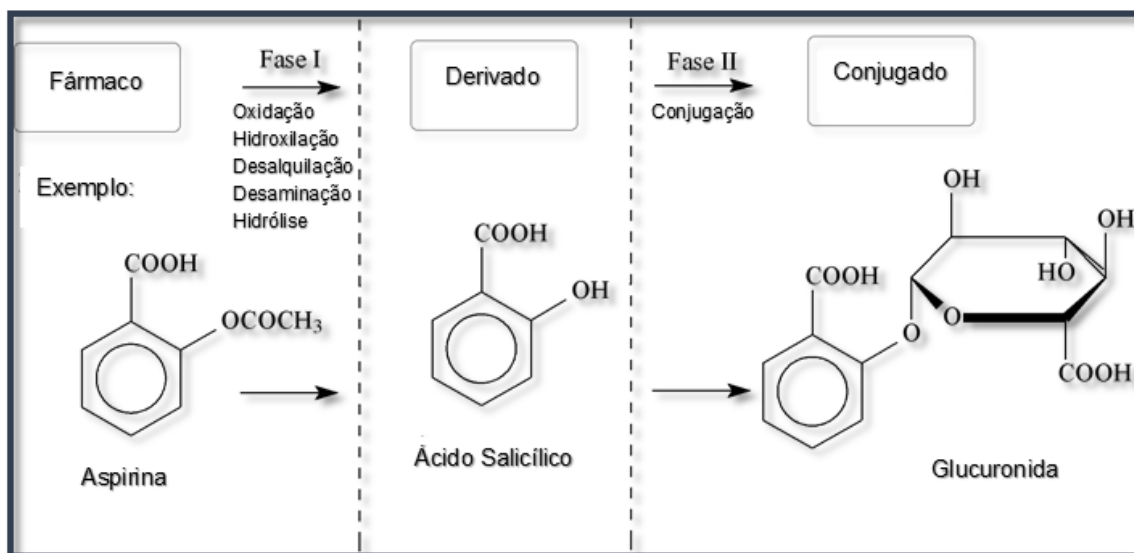


Figura 2 - Fases de metabolização de um fármaco no fígado (Adaptado de Rang *et al.*, 2012).

As reações de fase I transformam o fármaco em metabolitos mais hidrofílicos pela introdução ou exposição de grupos funcionais polares (grupos hidroxilo, tiol ou amina), sendo que muitas vezes estes metabolitos são farmacologicamente inativos (Taniguchi & Guengerich, 2009).

Se o metabolito resultante da fase I é suficientemente polar, este pode ser excretado pelo rim. Contudo, vários metabolitos são muito lipofílicos, sendo por isso necessário, uma reação de conjugação com um grupo endógeno (fase II), como o ácido glucurônico, ácido sulfúrico, ácido acético ou aminoácidos, originando um composto polar, em geral mais hidrossolúvel e terapeuticamente inativo. Os fármacos conjugados altamente polares são excretáveis pelos rins ou pela biliar (Taniguchi & Guengerich, 2009).

1.1.4. Excreção

Alguns fármacos podem ser eliminados na sua forma inalterada, contudo, a maioria dos fármacos necessita de ser previamente metabolizada. A eliminação dos fármacos do organismo pode ocorrer através de numerosas vias, sendo maioritariamente através dos rins, pela urina. Outras vias incluem a biliar, os intestinos, os pulmões e o leite (na amamentação) (Bauer, 2008; Taniguchi & Guengerich, 2009).

A excreção renal ocorre ao nível do nefrónio. Como se verifica na **Figura 3**, esta pode ser dividida em 3 fases: a filtração glomerular, a secreção tubular e a reabsorção tubular (Bauer, 2008).

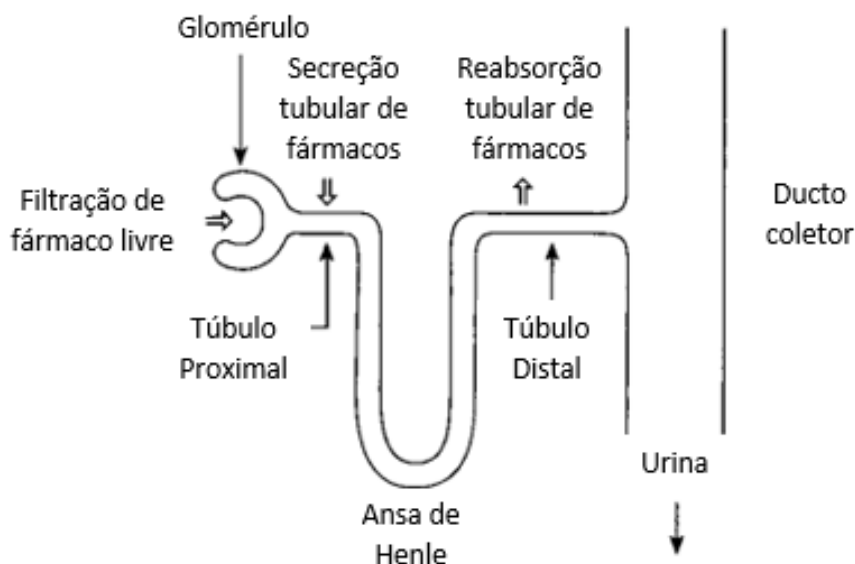


Figura 3 - Constituição do nefrónio e localização das fases de excreção de fármacos (Adaptado de Bauer, 2008).

1.1.4.1. Filtração Glomerular

O fármaco chega aos rins através das artérias renais. O fármaco livre, e apenas esse; difunde por intermédio das fendas capilares para a cápsula de Bowman, constituindo parte do filtrado glomerular (Harvey & Mycek, 2007).

A filtração glomerular depende da taxa de filtração glomerular (TFG) e da extensão de ligação a proteínas plasmáticas, pois é um processo de difusão passiva. O pH e a lipossolubilidade não têm influência na passagem do fármaco para o filtrado glomerular (Bauer, 2008; Harvey & Mycek, 2007).

A TFG é frequentemente medida através da determinação da eliminação renal da creatinina, uma vez que a creatinina é filtrada no glomérulo e não está sujeita a secreção ou reabsorção tubular (Bauer, 2008; Harvey & Mycek, 2007).

A velocidade de filtração glomerular (125 mL/min) é de aproximadamente 20% do fluxo plasmático renal (600 mL/min) (Harvey & Mycek, 2007).

1.1.4.2. Secreção Tubular

A secreção tubular dá-se ao nível do túbulo renal proximal, recorrendo a mecanismos de transporte ativo, o que implica gasto de energia. Estes sistemas de transporte apresentam baixa especificidade e podem transportar inúmeros compostos, podendo ocorrer competição entre fármacos que utilizam o mesmo sistema de transporte. É muito útil para excretar fármacos como a Penicilina G (Harvey & Mycek, 2007).

O Probenecid é um anti-inflamatório que quando coadministrado com a Penicilina G tem maior afinidade para os transportadores que a Penicilina G, aumentando a semivida da mesma (Harvey & Mycek, 2007).

Este processo não depende da ligação do fármaco às proteínas plasmáticas (Harvey & Mycek, 2007).

1.1.4.3. Reabsorção Tubular

A reabsorção ocorre maioritariamente no túbulo distal, por difusão passiva. Os fármacos lipossolúveis são facilmente reabsorvidos, uma vez que a membrana é permeável para lípidos. Isto deve-se ao facto da grande maioria da água que se encontra no filtrado glomerular ser reabsorvida, o que faz com que o gradiente de concentração fique a favor da reabsorção (Bauer, 2008; Harvey & Mycek, 2007).

Como já foi referido, muitos fármacos são bases ou ácidos fracos, sendo de extrema importância o valor do pH do filtrado, de forma a determinar o grau de ionização e, consequentemente, a reabsorção/excreção do fármaco. As moléculas que se encontram ionizadas e que são mais hidrossolúveis tendem a ser eliminadas, ao passo que as que se encontram na forma não-ionizada e que são mais lipossolúveis tendem a ser reabsorvidas (Bauer, 2008; Harvey & Mycek, 2007).

Quando a urina é ácida, ácidos fracos tendem a ser reabsorvidos, tal como quando a urina é mais alcalina, bases fracas são mais reabsorvidas (Harvey & Mycek, 2007).

Posto isto, a manipulação do pH do filtrado glomerular é de extrema importância, uma vez que no caso de uma sobredosagem de um fármaco é possível aumentar a excreção de alguns fármacos por ajustamento do pH do filtrado glomerular. Por exemplo, como se pode verificar na **Figura 4**, em caso de sobredosagem com Fenobarbital (ácido

fraco) é possível tornar o filtrado glomerular mais alcalino com a administração de bicarbonato de sódio, o que facilita a eliminação (Bauer, 2008).

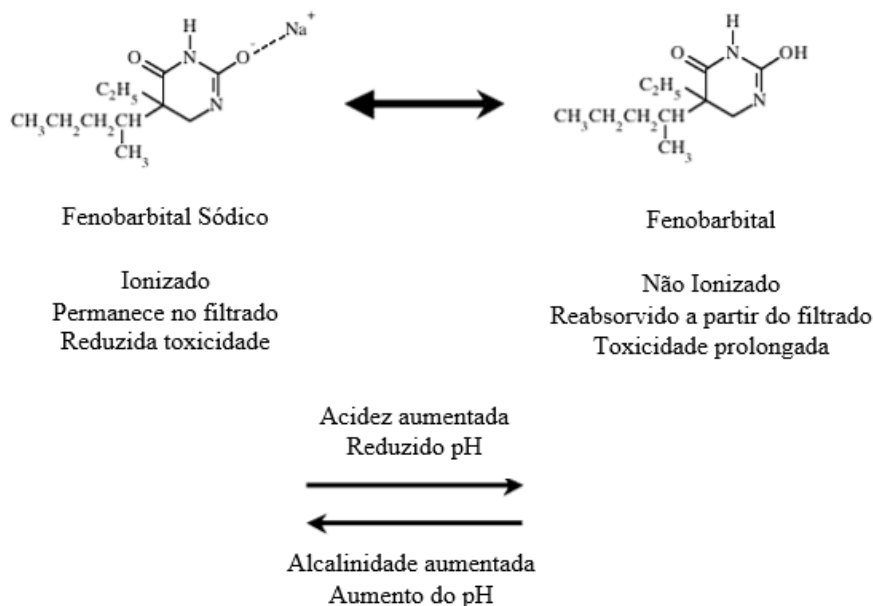


Figura 4 - Ionização do Fenobarbital (Adaptado de Bauer, 2008).

1.2. Envelhecimento populacional

Um dos problemas centrais do século XXI é o envelhecimento populacional. Trata-se de um fenómeno global que apresenta uma tendência de agravamento a nível mundial (Cabral, Ferreira, Silva, Jerónimo, & Marques, 2013).

Segundo o “World Population Ageing 2013” divulgado pela Divisão de População das Nações Unidas (United Nations Population Division), “a proporção mundial de pessoas com 60 e mais anos de idade aumentou de 9,2% em 1990 para 11,7% em 2013, e espera-se que continue a aumentar, podendo atingir 21,1% em 2050. Em valores absolutos, as projeções das Nações Unidas apontam para que o número de pessoas com 60 e mais anos de idade passe para mais do dobro, de 841 milhões de pessoas em 2013 para mais de 2 mil milhões em 2050” (Department of Economic & Social Affairs, 2013; INE, 2015).

Segundo a Organização das Nações Unidas (ONU), em 2050, estima-se que a nível mundial, o número de pessoas com mais de 60 anos irá superar o número de jovens com menos de 15 anos (Department of Economic & Social Affairs, 2013).

Dado que as mulheres tendem a viver mais que os homens, a população idosa é predominantemente feminina. Em 2013, na faixa etária de 60 e mais anos de idade, existiam 85 homens por 100 mulheres, sendo que na faixa etária de 80 e mais anos de idade existiam apenas 61 homens por 100 mulheres (Department of Economic & Social Affairs, 2013).

Portugal não é exceção a este panorama. A esperança de vida à nascença entre 2003-2005 era de 77,72 anos, passando para 80,41 anos entre 2013-2015. Este valor encontra-se mais elevado nas mulheres, tendo no mesmo período, progredido de 80,86 para 83,23 anos. No caso dos homens, embora mais baixo, também aumentou, evoluindo de 74,35 anos para 77,36 anos (INE, 2016).

Na **Figura 5**, é possível observar que entre 2005 e 2015 houve um aumento do número de idosos (pessoas com 65 ou mais anos), uma diminuição do número de jovens (pessoas com menos de 15 anos) e uma diminuição do número de pessoas em idade ativa (com idades compreendidas entre os 15 e os 64 anos). Encontramo-nos, portanto, perante um duplo envelhecimento demográfico com uma pirâmide etária que apresenta um estreitamento na base e um alargamento no topo (INE, 2016).

Estas alterações na estrutura etária da população residente em Portugal têm por base fatores como, a descida das taxas de fecundidade e natalidade, o aumento da longevidade em resultado da reduzida taxa de mortalidade e a forte emigração portuguesa. Adjacente a estes fatores associam-se os progressos realizados pela humanidade em termos biomédicos, sociais e económicos, que se traduzem no aumento da idade média da população residente em Portugal de 40,6 anos em 2005 para 43,7 anos em 2015, o que evidencia o contínuo envelhecimento demográfico (Cabral *et al.*, 2013; INE, 2016).

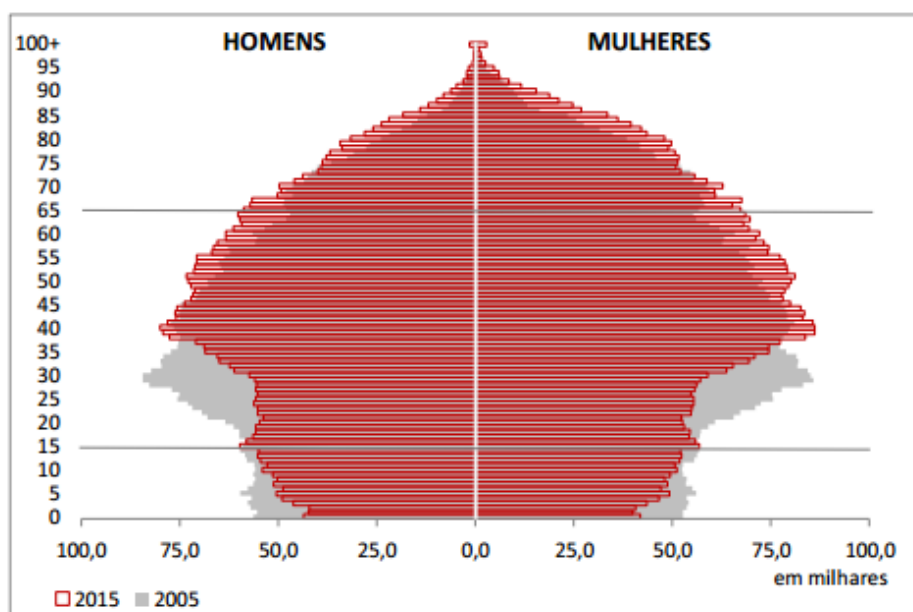


Figura 5 - Estrutura etária da população residente em Portugal entre 2005 e 2015 (Adaptado de INE, 2016).

Segundo o INE, Portugal é dos países da União Europeia, o quarto país com maior proporção de idosos e o quinto país com maior valor de índice de envelhecimento (número de idosos por cada 100 jovens) (INE, 2015). Na **Figura 6** é possível verificar que no ano de 2005, por cada 100 jovens residentes em Portugal, 109 eram idosos, sendo que em 2015, este valor aumentou para 147. Verificou-se também que o número de idosos em Portugal desde o ano de 2000 tendeu a aumentar, superando o número de jovens (INE, 2016).

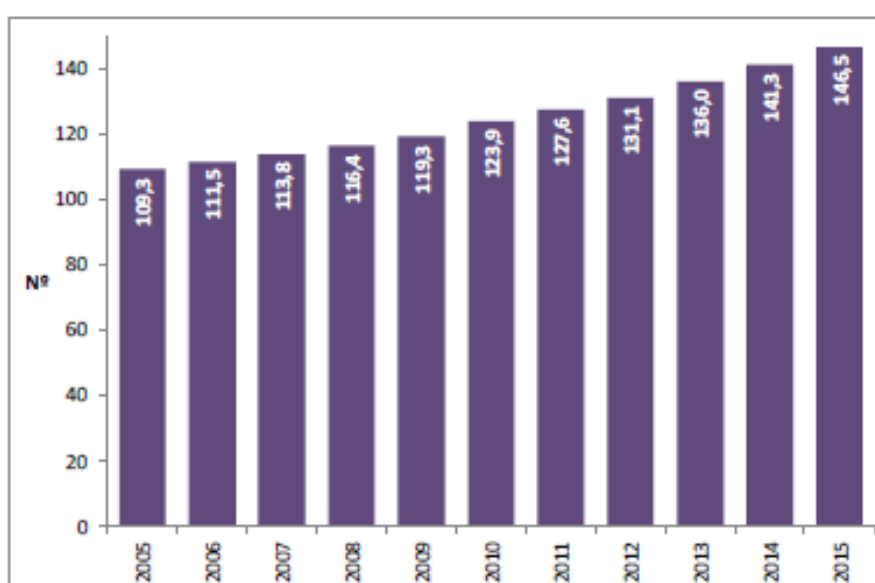


Figura 6 - Índice de Envelhecimento em Portugal entre 2005 e 2015 (Adaptado de INE, 2016).

O índice de dependência de idosos (número de idosos por cada 100 pessoas em idade ativa) também continua a aumentar. Em 2005 residiam em Portugal 26 idosos por cada 100 pessoas em idade ativa, sendo que em 2015, este valor aumentou para 32 (INE, 2016).

Os idosos são a faixa etária que ostenta maior debilidade, não só a nível físico, tendo maior preponderância para desenvolver uma doença, mas principalmente a nível psicológico, quer pelo que o próprio envelhecimento acarreta, quer, muitas vezes, pela solidão em que se encontram (Cabral *et al.*, 2013).

Para além do isolamento de que os idosos são alvo, as inúmeras formas de exclusão social como a discriminação etária, e, o facto de serem um dos grupos mais vulneráveis à pobreza, condicionam o desenvolvimento de uma sociedade onde o envelhecimento podia ser vivido com maior qualidade de vida (INE, 2002; OMS, 2015).

Os idosos, por convenção, são definidos pela idade cronológica. No entanto, para alguns autores não é correto identificar um idoso com base no critério cronológico, devido à grande variabilidade de características físicas e mentais, bem como, ritmos de envelhecimento muito distintos de indivíduo para indivíduo (OMS, 2015; Veríssimo, 2014).

O envelhecimento é caracterizado por alterações fisiológicas, particularmente a nível estrutural e funcional, e por alterações farmacológicas, nomeadamente ao nível dos padrões farmacocinéticos e farmacodinâmicos (Carneiro *et al.*, 2014). De acordo com Veríssimo (Veríssimo, 2014) o envelhecimento corresponde “ao conjunto de alterações anatómicas e fisiológicas que surgem normal e inevitavelmente com o decorrer dos anos, afetando universalmente todos os indivíduos”.

Com o envelhecimento há uma maior incidência e prevalência de patologias crónicas e, consequentemente, uma maior necessidade de uso de medicamentos para o seu controlo (Galvão, 2006). A utilização de um único medicamento no idoso, pode conduzir ao aparecimento de diversos efeitos secundários em simultâneo, visto que nesta faixa etária ocorrem muitas alterações fisiológicas, nomeadamente, ao nível da função renal, hepática, cardíaca e vascular. Assim, há uma maior predisposição para interações com outros fármacos, alimentos e bebidas alcoólicas (Sousa *et al.*, 2011).

Segundo alguns autores, cerca de 85% da população idosa recorre ao uso de pelo menos um fármaco prescrito, sendo que a maioria recorre a mais do que um (Galvão, 2006).

Neste contexto, surge o conceito de polimedicação, que consiste na toma, em simultâneo, de 5 ou mais fármacos diferentes, independentemente da sua origem (Sabzwari, Qidwai, & Bhanji, 2013). Por sua vez, a polimedicação pode proporcionar interações medicamentosas e reações adversas a medicamentos (Golchin, Isham, Meropol, Vince, & Frank, 2015; Sabzwari et al., 2013). Diversos estudos mencionam que o risco de interação entre fármacos aumenta exponencialmente com o número dos mesmos. Estima-se que na toma de 2 fármacos a probabilidade de interação entre os mesmos é de 6%, sendo que na toma de 5 é de 50% e de 8 ou mais fármacos é quase de 100% (Santos & Almeida, 2010).

No caso de Portugal, a polimedicação encontra-se bastante patente. Num estudo realizado por Sousa *et al.*, verificou-se que 25% dos inquiridos estava a tomar 5 medicamentos diferentes e 38% mais do que 5 medicamentos diferentes (Sousa *et al.*, 2011).

Nesta faixa etária a toma em simultâneo de antidiabéticos, anti-hipertensores e hipnóticos é muito frequente. O uso destes fármacos concomitantemente com a toma de alguns medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e suplementos, contribuem para a polimedicação, aumentando o risco de reações adversas a medicamentos e interações medicamentosas (Galvão, 2006; Golchin *et al.*, 2015).

Segundo Veríssimo, cerca de 25% do total de vendas de medicamentos em Portugal é dispensada a pessoas com mais de 65 anos (Veríssimo, 2014).

Dado que o número de idosos é uma parte crescente da população a nível mundial e que face às outras faixas etárias, estes requerem mais cuidados de saúde e serviços que sejam mais especializados, merecem por isso, uma especial atenção (Department of Economic & Social Affairs, 2013; OMS, 2015).

2. Desenvolvimento

2.1. Alterações Fisiológicas da Geriatria

Com o avançar da idade expressa-se uma alteração da estrutura e função de diversos sistemas orgânicos, ou seja, para além da progressão do declínio funcional, ocorrem alterações anatómicas e fisiológicas, que são a base de descompensações que ocorrem nos diferentes sistemas orgânicos (King & Lipsky, 2015; Mangoni & Jackson, 2003).

O envelhecimento representa os efeitos acumulados a nível molecular, celular e tecidual, não constituindo a causa dessas mudanças, mas sim os efeitos que estão subjacentes a essas alterações (Mangoni & Jackson, 2003).

Diferentes sistemas regulatórios são afetados devido à reduzida capacidade em manter a homeostasia, daí advém o aumento da variabilidade interindividual às respostas fisiológicas, característico dos idosos (King & Lipsky, 2015; Mangoni & Jackson, 2003). Neste contexto, os idosos estão cada vez mais propensos a doenças e multimorbilidade (Turnheim, 2003).

Os seres humanos, ao longo da vida, estão expostos a uma vasta variedade de agentes intrínsecos e extrínsecos, que têm potencial para causar danos em biomoléculas celulares, incluindo o ácido desoxirribonucleico (ADN) (Thakar, Acharya, Apte, & Saxena, 2013).

Um dos fatores de envelhecimento celular é a deterioração do ADN. Cada cromossoma possui telómeros na sua extremidade, uma sequência específica de nucleótidos, que são responsáveis por proteger a deterioração do ADN. A telomerase é a enzima que os regula. Ao longo do tempo ocorre um declínio de telomerase, podendo mesmo desaparecer. Na ausência desta enzima, os telómeros tendem a degenerar, perdendo-se regiões funcionais do ADN e consequentemente ocorre morte celular (McLean & Le Couteur, 2004).

Com o envelhecimento surge a acumulação de radicais livres que são responsáveis pelo stress oxidativo. Os radicais livres, derivam do metabolismo celular e podem causar danos ao ADN, proteínas e lípidos (Thakar *et al.*, 2013).

Ao longo do tempo ocorrem alterações nos órgãos sensoriais, dá-se a degradação da capacidade visual e auditiva, bem como alterações ao nível do sabor, olfato e tato, isto pode ser explicado pelo decréscimo do número de células musculares e neuronais que ocorre com o avançar da idade (King & Lipsky, 2015).

A diminuição de colagénio, elastina e outras fibras de suporte estão na origem da perda de elasticidade e flexibilidade da pele. As articulações tornam-se mais rígidas e os ossos perdem densidade, por diminuição da atividade dos osteoblastos, tornando-se mais frágeis. Por outro lado, como a divisão celular se encontra mais lenta, a capacidade de cicatrização e regeneração dos tecidos também se encontra alterada, sendo mais reduzida que num adulto jovem (King & Lipsky, 2015).

A deterioração das mitocôndrias constitui um outro fator do envelhecimento celular, as mitocôndrias são responsáveis pela grande maioria de produção de ATP. Estas têm um papel influente na regulação do ciclo celular, no stress oxidativo e na apoptose. Com o avançar da idade, ocorre uma diminuição da função mitocondrial, a mitocôndria vai perdendo volume, aumenta o dano oxidativo e a capacidade oxidativa diminui, consequentemente, há perda de força e massa muscular, aumenta a resistência á insulina e há uma maior probabilidade de morte celular (Peterson, Johannsen, & Ravussin, 2012).

Entre os 20 e os 80 anos, ocorre uma redução de cerca de 20% no peso do cérebro e cerca de 30% do fluxo sanguíneo cerebral, o consumo de oxigénio cerebral diminui e ocorre perda neuronal em várias regiões do cérebro. O volume da matéria cinzenta diminui continuamente com a idade, sendo que o volume da matéria branca não sofre grandes alterações. O número de sinapses diminui e ocorrem alterações estruturais e funcionais das células microgliais (Clegg, Young, Iliffe, Rikkert, & Rockwood, 2013; Turnheim, 2003).

No sistema endócrino a capacidade de resposta para os níveis séricos de hormonas está muito diminuída, o que explica o aumento na prevalência de hipotireoidismo nos idosos (Clegg *et al.*, 2013). O envelhecimento está relacionado com o hipogonadismo, tanto em homens como em mulheres, devido a uma diminuição dos níveis de estradiol e testosterona (Clegg *et al.*, 2013).

2.1.1. Medidas Antropométricas e Composição Corporal

Geralmente, e independentemente da fase da vida, os homens tendem a ser mais altos e mais pesados do que as mulheres. Até aos 55 anos, em ambos os sexos, há um aumento na massa corporal, após a qual ocorre uma redução de 1,5% por década que aumenta para cerca de 10% por década em indivíduos compreendidos entre os 90 e 100 anos de idade. Relativamente à altura, esta por sua vez começa a diminuir no início da idade adulta, após a idade de 30 anos, cerca de 1% por década. Nas mulheres, após a menopausa, verifica-se uma redução de 4,2% por década, ao passo que nos homens a perda de altura aos 100 anos é de apenas 3,5% (Schlender *et al.*, 2016).

Com o avançar da idade ocorrem mudanças significativas na composição corporal. Como se pode verificar na **Figura 7** ocorre uma redução da água corporal total, do volume do plasma e do fluido extracelular corporal. Por outro lado, estima-se que há um aumento de cerca de 20 a 40% da gordura corporal (Aymanns, Keller, Maus, Hartmann, & Czock, 2010; Klotz, 2009). O aumento da gordura corporal é mais acelerado nas mulheres comparativamente com os homens, o que se deve à menopausa (Schlender *et al.*, 2016).

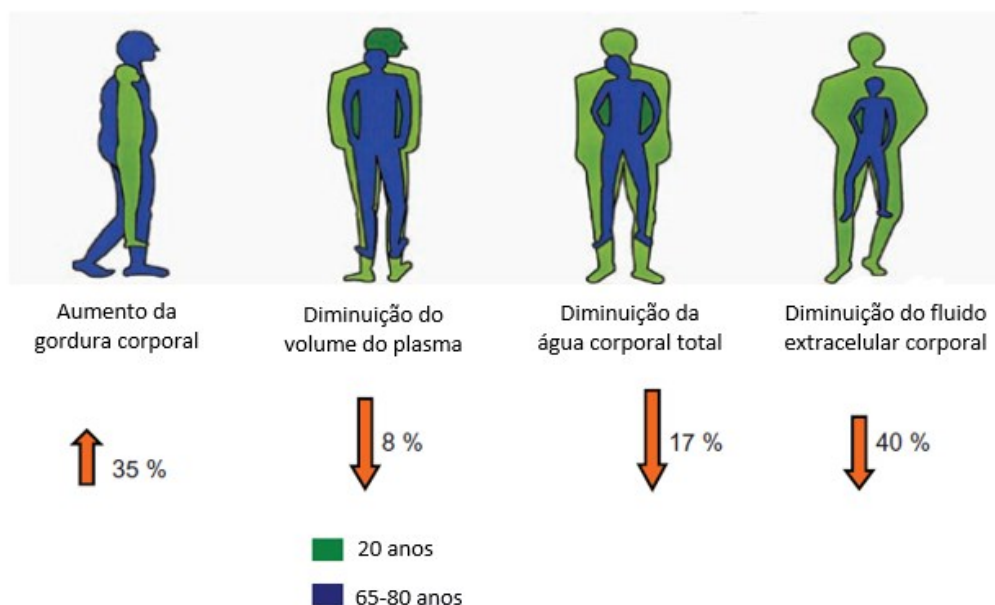


Figura 7 - Alterações na composição corporal como consequência da idade (Adaptado de Klotz, 2009).

2.1.2. Sistema Cardiovascular e Sistema Respiratório

Com o envelhecimento surgem grandes alterações cardiovasculares. Há uma diminuição da elasticidade cardíaca e do comprimento das artérias centrais, incluindo a artéria aorta. A nível arterial há uma maior quantidade de colagénio na parede arterial (Jackson & Wenger, 2011; Mangoni & Jackson, 2003).

Como consequência da perda de miócitos, ocorre um aumento da rigidez do ventrículo esquerdo, o que resulta no retardamento do enchimento diastólico e diminuição do débito cardíaco, até 20% quando comparado com jovens adultos (King & Lipsky, 2015). Estas alterações podem ter como efeito uma hipertrofia ventricular esquerda e, consequentemente ocorre o aumento da pressão na aurícula esquerda, aumentando a tendência para o desenvolvimento de edema pulmonar (Turnheim, 2003).

Em relação ao septo cardíaco, ocorre a formação do septo sigmóide, característico do avançar da idade (Jackson & Wenger, 2011).

O envelhecimento está associado a um aumento do tempo de condução do nó sinoatrial (Mangoni & Jackson, 2003).

Com a idade há uma diminuição da albumina sérica e um aumento da α_1 -GPA (Mitchell, Kane, & Hilmer, 2011; Tajiri & Shimizu, 2013).

A glicoproteína P (P-gP) é um produto do gene de multirresistência a fármacos (MDR1), é um membro da família ABC, atuando como uma bomba de efluxo ATP-dependente. A P-gP constitui uma barreira à passagem de fármacos através das membranas celulares sobretudo a nível hepático, renal, cerebral e gastrointestinal. Está envolvida nos processos ADME de diferentes fármacos (agentes quimioterapêuticos, ciclosporina). A expressão da P-gP está envolvida em barreiras hemato-teciduals como a BHE e BP. Apresenta um papel de proteção do organismo contra substâncias tóxicas, através do efluxo das mesmas para fora da célula (Azeredo, Costa, & Uchoa, 2009; Taniguchi & Guengerich, 2009). As alterações na sua atividade com a idade podem afetar a disposição dos fármacos. Embora não esteja totalmente esclarecido, pensa-se que com a idade há uma diminuição da atividade da P-gP (Klotz, 2009).

Ao nível do sistema respiratório, as alterações que ocorrem com o envelhecimento são semelhantes às que ocorrem com a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), mas com um impacto bastante menor. As alterações que ocorrem não limitam a função respiratória em repouso, no entanto o mesmo já não se pode dizer, caso o indivíduo se

encontre numa situação de stress (King & Lipsky, 2015). Com o passar dos anos, dá-se um endurecimento na parede torácica, enfraquecimento dos músculos respiratórios, o tecido pulmonar fica menos elástico, há um alargamento dos alvéolos e uma redução da superfície para as trocas de oxigénio. Em termos vasculares, ocorre um endurecimento dos vasos pulmonares o que resulta num risco aumentado de desenvolvimento de hipertensão pulmonar (King & Lipsky, 2015).

2.1.3. Trato Gastrointestinal

A secreção de ácido clorídrico (ácido gástrico) e de pepsina, no estômago e duodeno, são reduzidas por causa das alterações nas enzimas secretoras de células e órgãos, o que se traduz num aumento do pH gástrico (Mangoni & Jackson, 2003; Mitchell *et al.*, 2011). Nos idosos, a atrofia muscular está na origem do retardamento do esvaziamento gástrico, ocorre uma diminuição da enzima colecistocinina (enzima responsável por inibir a contração gástrica distal e que favorece o esvaziamento gástrico), e na diminuição da motilidade gastrointestinal que se verifica nesta faixa etária (Moreira, Amado, Bersani, Bersani-Amado, & Caparroz-Assef, 2007; Noble, 2003) bem como uma diminuição do fluxo sanguíneo gastrointestinal (Abdulla *et al.*, 2013). Verifica-se ainda uma redução do esfíncter esofágico, o que resulta no aumento do refluxo e consequentemente aumento do risco de desenvolvimento de esofagite (King & Lipsky, 2015).

2.1.4. Fígado e Pâncreas

Com o avançar da idade, ocorre uma diminuição em cerca de 35 a 50% no fluxo sanguíneo hepático (Aymanns *et al.*, 2010; Tajiri & Shimizu, 2013). Outro parâmetro afetado pela idade, é o volume do fígado, que também se encontra reduzido, em cerca de 20 a 40%, podendo chegar aos 44% nas mulheres (Tajiri & Shimizu, 2013).

Relativamente ao número de hepatócitos, este encontra-se reduzido nos idosos, no entanto, são mais densos comparativamente com indivíduos mais jovens (Schlender *et*

al., 2016). Isto deve-se ao stress oxidativo que origina a acumulação de lisossomas secundários e lipofuscina por parte do hepatócito (Tajiri & Shimizu, 2013).

A função hepática também se encontra afetada, não apenas pelo que já foi referido, mas também pela diminuição da massa muscular, diminuição de hemoglobina e aumento da bilirrubina (Mitchell *et al.*, 2011).

A capacidade de regeneração hepática também se encontra diminuída (Tajiri & Shimizu, 2013).

Relativamente à secreção pancreática, com o avançar da idade algumas enzimas como a amilase permanecem constantes, enquanto outras como a lipase e a tripsina diminuem consideravelmente (Mangoni & Jackson, 2003).

2.1.5. Sistema Renal

Nos idosos, o sistema renal é um dos que apresenta maiores alterações. A função renal diminui com a idade, após atingir o seu desempenho ótimo aos 20 anos de idade com um valor de aproximadamente 120-130 mL/min (Chung *et al.*, 2015). Por cada década, ocorre uma perda de cerca de 10% do parênquima renal. Esta é acompanhada por uma diminuição do fluxo plasmático renal de 618-689 mL/min para 349-485 mL/min. Devido ao stress oxidativo, as funções tubulares ficam comprometidas (Aymanns *et al.*, 2010; Mitchell *et al.*, 2011).

A idade avançada também se reflete através de uma diminuição da massa do rim, que está associada com a perda de tecido renal e uma diminuição do número de nefrónios, particularmente no córtex renal (Schlender *et al.*, 2016). Estas alterações têm como resultado uma redução das células tubulares e glomerulares, e consequentemente ocorre um declínio da taxa de filtração glomerular e da secreção tubular (Abdulla *et al.*, 2013; Schlender *et al.*, 2016).

Apesar do declínio da taxa de filtração glomerular, não há um aumento da creatinina no plasma porque há uma diminuição da massa muscular responsável pela sua produção (Mangoni & Jackson, 2003).

Com a idade o equilíbrio ácido-base não é afetado, no entanto, ocorre uma resposta reduzida ao stress oxidativo devido à deficiente secreção tubular renal de iões amónia (Mangoni & Jackson, 2003).

Devido ao decréscimo do número de nefrónios, a capacidade de concentrar a urina é reduzida, o que pode resultar em desidratação (King & Lipsky, 2015; Mangoni & Jackson, 2003). Para além disso, alguns nefrónios deixam de funcionar, resultando numa diminuição da capacidade renal em eliminar toxinas, ureia e ácido úrico (Aymanns *et al.*, 2010).

O eixo renina-angiotensina-aldosterona também é afetado com o envelhecimento, ocorrendo uma diminuição de renina no plasma e aldosterona na urina (Mitchell *et al.*, 2011).

2.2. Alterações Farmacocinéticas da Geriatria

2.2.1. Absorção

O processo normal de envelhecimento conduz a uma diminuição da secreção de ácido gástrico e da absorção intestinal. Estas alterações podem ser agravadas pela erradicação da *Helicobacter pylori* e o uso generalizado de inibidores de bomba de prótons (IBP) e antagonistas dos recetores H2 por parte dos idosos (McLean & Le Couteur, 2004).

No idoso, o aumento do tempo de esvaziamento gástrico, a redução do fluxo sanguíneo esplâncnico bem como o elevado consumo de laxantes, podem influenciar a taxa de absorção de determinadas moléculas (Katzung *et al.*, 2012; Mangoni & Jackson, 2003; Mclean & Le Couteur, 2004).

Relativamente a medicamentos que necessitam de ser rapidamente absorvidos por administração sublingual, como por exemplo a nitroglicerina, a velocidade de absorção nos idosos irá ser mais lenta, uma vez que a quantidade de saliva produzida diminui com a idade (Noble, 2003).

Com o avançar da idade, alguns estudos demonstram, que a absorção de cálcio, ferro e vitamina B12, por mecanismos de transporte ativo, é reduzida, ao passo que a absorção de levodopa é elevada (Mangoni & Jackson, 2003; Noble, 2003).

A absorção de ferro e cálcio diminui com o avançar da idade, em resultado da diminuição da produção de ácido clorídrico, uma vez que estes nutrientes necessitam de

pH abaixo de 5 para serem solúveis, pois a pH alcalino precipitam (Campos, Monteiro, & Ornelas, 2008).

Com o envelhecimento a absorção de vitamina B12 diminui, uma vez que, para além da diminuição da produção de ácido clorídrico, ocorre uma diminuição na secreção de fator intrínseco (glicoproteína necessária para a absorção de vitamina B12) (Campos *et al.*, 2008).

A absorção de levodopa encontra-se aumentada, uma vez que com o avançar da idade há uma diminuição da dopa-descarboxilase na mucosa gástrica e, consequentemente a quantidade de levodopa degradada no estômago é menor (Mangoni & Jackson, 2003; Noble, 2003).

Com o envelhecimento não ocorre atrofia nem da derme nem da epiderme, no entanto, há uma diminuição da função da barreira da pele, o que afeta a taxa de absorção de fármacos por sistemas transdérmicos, sendo que se encontra diminuída, o que pode ser explicado pela reduzida perfusão de sangue no tecido (Turnheim, 2003). Para além disso, também a absorção a partir do tecido subcutâneo e muscular é afetada. Nesta faixa etária, deve-se evitar as injeções intramusculares devido à absorção errática e elevado risco de infiltrados estéreis (Turnheim, 2003).

Com a idade há uma diminuição do efeito de primeira passagem do fármaco, devido à diminuição da massa hepática e da capacidade de depuração do fígado, o que afeta a absorção e, consequentemente, a biodisponibilidade do fármaco (Klotz, 2009; Mangoni, 2005). Como resultado, a biodisponibilidade de fármacos submetidos a um extenso metabolismo de primeira passagem como o propranolol e o labetalol encontrar-se-á significativamente aumentada (Klotz, 2009; Mangoni, 2005). No entanto, para outros fármacos como o verapamil ou a propafenona, não existem diferenças de biodisponibilidade entre adultos jovens e idosos saudáveis (Klotz, 2009). Assim, não é possível determinar concretamente quais os efeitos da idade na biodisponibilidade de fármacos (Klotz, 2009).

Apesar de tudo o que foi referido, de ocorrer uma ligeira diminuição na absorção, raramente ocorrem alterações significativas em termos clínicos (Klotz, 2009; Wynne & Blagburn, 2010).

2.2.2. Distribuição

As alterações fisiológicas com impacto nesta fase farmacocinética, são a redução da massa muscular, a diminuição da água corporal total e o aumento de tecido adiposo. O aumento de tecido adiposo aumenta o volume de distribuição de fármacos lipossolúveis (apolares) como o diazepam, tiopental, lidocaína e o clordiazepóxido, tendo como principal efeito o aumento do tempo de semivida do fármaco (Klotz, 2009; Mangoni & Jackson, 2003; Turnheim, 2003). O prolongamento do tempo de semivida do fármaco pode resultar na acumulação do mesmo, potenciando efeitos adversos (Mangoni & Jackson, 2003; Turnheim, 2003). Isto explica a maior dependência de benzodiazepinas, que por serem altamente lipofílicas, terem um prolongamento do tempo de semivida e atravessarem a BHE, geram um efeito de ressaca maior no idoso (Wynne & Blagburn, 2010).

Já os fármacos hidrossolúveis (polares) tendem a ter menor volume de distribuição, resultando em concentrações séricas mais elevadas, que caso não sejam ajustadas podem resultar em toxicidade, como por exemplo a gentamicina, lítio, digoxina e teofilina (Klotz, 2009; Mangoni & Jackson, 2003; Turnheim, 2003).

Como já foi referido, os níveis de albumina sérica diminuem com a idade. Em indivíduos com uma infeção aguda, insuficiência renal ou desnutrição, característico dos idosos, ocorrem reduções bruscas de albumina sérica, (**Tabela 2**), sendo necessária a diminuição da dose de fármaco, uma vez que com a diminuição dos níveis séricos de albumina existirá maior fração livre de fármaco (somente fármaco livre, não acoplado a proteínas, tem efeito terapêutico), logo maior potencial de efeitos adversos ou mesmo toxicidade (dependente da dose e da margem terapêutica do mesmo) (Mangoni & Jackson, 2003). Exemplo disso são a varfarina e a fenitoína, fármacos com estreita margem terapêutica. A varfarina liga-se quase totalmente às proteínas plasmáticas (99%) e a ligação da fenitoína às proteínas plasmáticas também é extensa (90%), sendo que ambas se ligam preferencialmente à albumina (INFARMED, 2010, 2016). Assim torna-se necessário ter especial atenção e monitorização no uso destes fármacos nos idosos, de forma a evitar efeitos tóxicos (Mangoni & Jackson, 2003; Wynne & Blagburn, 2010). No caso dos fármacos propranolol e lidocaína ocorre exatamente o inverso. Estes fármacos têm afinidade para a α_1 – GPA, que como já foi referido, se encontra aumentada no idoso, **Tabela 2**. O aumento dos níveis séricos desta proteína diminuem a fração livre de

fármaco, logo será necessário aumentar a dose de fármaco para obter o efeito terapêutico pretendido (Mangoni & Jackson, 2003).

Tabela 2- Exemplos de fatores que afetam a concentração das proteínas plasmáticas Albumina e α_1 -GPA.

Efeito	Albumina	α_1 – GPA
Aumenta	Tumores benignos Doenças neurológicas Hipotireoidismo Problemas ginecológicos	Doenças agudas geriátricas Queimaduras Obesidade mórbida Cirurgias Artrite reumatoide Insuficiência renal
Diminui	Infeção aguda Neonatos e geriatria Queimaduras Doenças hepáticas Insuficiência renal Desnutrição	Neonatos Síndrome Nefrótico Contracetivos orais Gravidez

2.2.3. Metabolismo

O metabolismo de primeira passagem é afetado pelo envelhecimento, ocorre uma redução de cerca de 1% por ano após os 40 anos, isto deve-se, provavelmente, à redução da massa hepática e do fluxo sanguíneo hepático (Hilmer, Mclachlan, & Le, 2007). Para uma dada dose oral, os idosos terão maiores níveis circulantes de fármaco, o que aumenta o risco de reações adversas ou mesmo toxicidade (Wynne & Blagburn, 2010). Alguns exemplos de fármacos com um elevado risco de efeitos tóxicos incluem nitratos, propranolol, fenobarbital, e nifedipina (Wynne & Blagburn, 2010).

O metabolismo hepático de muitos fármacos encontra-se reduzido nos idosos. A extensão é variável, mas geralmente representa uma redução de 30/50% na depuração de fármacos pela fase I do metabolismo hepático (Hilmer *et al.*, 2007; Mitchell *et al.*, 2011). Normalmente, a idade não afeta significativamente a depuração de fármacos que são metabolizados por conjugação (fase II) (Hilmer *et al.*, 2007). Em idosos saudáveis o

metabolismo de fase II é mantido, contudo em idosos frágeis este encontra-se diminuído (Hilmer *et al.*, 2007; Mitchell *et al.*, 2011).

O estado nutricional do indivíduo tem um efeito marcante na taxa de metabolismo do fármaco. No caso de idosos mais frágeis, com composição corporal abaixo do normal, a taxa de metabolismo do fármaco diminui em maior medida comparativamente com idosos que apresentem composição corporal normal (Turnheim, 2003). Para além da má nutrição, o consumo excessivo de álcool ou hepatite viral constituem fatores externos que contribuem para o decréscimo da metabolização (Katzung *et al.*, 2012).

Nos idosos haverá também uma diminuição na ativação de alguns pró-fármacos, como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (enalapril e peridonpril), causando uma redução da sua eficácia (Mangoni & Jackson, 2003).

2.2.4. Excreção

Com o envelhecimento ocorre uma queda na capacidade de excreção do rim, há uma degradação gradual da sua função o que se traduz numa menor eficácia e, conseqüentemente há um declínio na taxa de filtração glomerular (TFG) (McLean & Le Couteur, 2004).

O declínio da TFG é considerado por muitos como a mudança farmacocinética mais importante no envelhecimento (McLean & Le Couteur, 2004).

A função renal é geralmente avaliada pela medição da TFG (Chung *et al.*, 2015). A TFG é medida diretamente usando marcadores exógenos como o iotalamato, o ácido etilenodiaminotetracético ou o iohexol (Chung *et al.*, 2015). No entanto, como estes marcadores são muito dispendiosos e a sua utilização requer um certo grau de complexidade (podendo ter de se utilizar radioatividade), as medições da função renal “direta” não são muito utilizados na prática clínica (Verbeeck & Musuamba, 2009). Opta-se por uma TFG estimada, calculando a clearance de creatinina, com base na concentração sérica de creatinina no soro. Para tal, recorre-se à equação de Cockcroft-Gault ou às equações do estudo da Modificação da Dieta em Doenças Renais (MDRD) (Chung *et al.*, 2015; Verbeeck & Musuamba, 2009). Contudo, estas fórmulas podem ser imprecisas para baixas concentrações de creatinina sérica (Verbeeck & Musuamba, 2009).

Apesar disso, a equação de Cockcroft-Gault ainda é a mais frequentemente usada para estimar a TFG em estudos farmacocinéticos e de ajuste de dose de fármacos, embora

alguns estudos demonstrem que as equações do estudo MDRD sejam mais precisas para estimar a TFG (Verbeeck & Musuamba, 2009).

A equação de Cockcroft-Gault expressa a clearance de creatinina:

$$\text{Clearance de Creatinina} \left(\frac{\text{mL}}{\text{min}} \right) = \frac{(140 - \text{Idade (anos)}) \times \text{Peso (Kg)}}{72 \times \text{Creatinina Sérica (mg/dL)}} \times \text{FC}$$

Legenda: FC- fator de correção (1- homens; 0.85- mulheres).

Para fármacos com margem terapêutica estreita, que necessitam de ajustes da dose e de uma constante monitorização, como os antibióticos aminoglicosídeos (nomeadamente a gentamicina), a digoxina e o lítio, recorre-se à equação de Cockcroft-Gault (Mclean & Le Couteur, 2004; Turnheim, 2003).

Como se pode verificar pela fórmula, a idade é um dos fatores chave no cálculo da clearance de creatinina, uma vez que tratando-se de “grandezas” que são inversamente proporcionais, o aumento de uma é a diminuição da outra. Assim, o aumento da idade traduz-se diretamente na diminuição da clearance.

A produção de creatinina não é igual em ambos os géneros. Nas mulheres há uma menor produção de creatinina, sendo por isso necessário multiplicar o resultado final da clearance de creatinina por 0,85 (Mclean & Le Couteur, 2004).

A composição corporal é outro fator chave no cálculo da clearance de creatinina. Como já foi referido existem diferenças na composição corporal entre homens e mulheres e entre adultos jovens e idosos. Caso, os regimes posológicos, não sofram adaptações consoante a composição corporal, as mulheres e os idosos terão maior prevalência de efeitos adversos em resultado dos elevados níveis plasmáticos de alguns fármacos, nomeadamente os de margem terapêutica estreita. Assim, é necessário que as doses iniciais de certos fármacos sejam inferiores em idosos e mulheres, quando comparados com adultos jovens e homens, respetivamente (Wynne & Blagburn, 2010).

A presença de diabetes, hipertensão ou doença renal crónica, patologias muito comuns nesta faixa etária, pode afetar significativamente a TFG e potenciar a perda da função renal (Chung *et al.*, 2015).

2.3. Alterações patológicas com implicações farmacocinéticas

2.3.1. Insuficiência Renal (IR)

A insuficiência renal (IR) é uma doença comum e progressiva, marcada pela deterioração da função renal. Nos últimos anos tem-se tornado um problema de saúde pública a nível mundial (Verbeeck & Musuamba, 2009).

Na maioria dos países industrializados a IR crónica está a aumentar de forma alarmante. Uma das principais causas de IR crónica é a glomerulonefrite. Para além disso, como o envelhecimento está a aumentar globalmente, verifica-se um aumento na incidência da mesma (Verbeeck & Musuamba, 2009).

Para a maioria dos fármacos que são suscetíveis de serem administrados a doentes com IR, a farmacocinética deve ser avaliada de forma a ajustar os regimes terapêuticos (Poggesi *et al.*, 2009).

Existem vários graus de IR (doença renal ligeira, moderada, grave e terminal). Na **Tabela 3** é possível observar os diferentes graus de IR representados pelos valores de clearance de creatinina (Poggesi *et al.*, 2009).

Tabela 3- Classificação típica da função renal. Grupos 1-5 definidos de acordo com o valor de clearance de creatinina (Adaptado de Poggesi *et al.*, 2009).

Grupo	Descrição	Clearance de creatinina (mL/min)
1	Função renal normal	> 80
2	Insuficiência renal ligeira	50-80
3	Insuficiência renal moderada	30-50
4	Insuficiência renal grave	<30
5	Insuficiência renal em estado terminal	Requer diálise

Tendo em conta a progressão patogénica da doença renal, os indivíduos com IR crónica têm um risco elevado de progressão para IR terminal, uma condição que requer

terapia de substituição renal, através de diálise ou transplante renal, de forma a prolongar a sobrevivência do indivíduo (Verbeeck & Musuamba, 2009).

Diversos estudos demonstram que a perda da função renal pode resultar na diminuição da depuração hepática dos fármacos. A disfunção renal resulta em alterações patológicas e fisiológicas em todos os órgãos do organismo, incluindo o fígado. No entanto, as alterações específicas que levam à redução da depuração hepática na IR não estão bem caracterizadas (Poggesi *et al.*, 2009).

Existe a hipótese de que a presença de inibidores endógenos não especificados (como toxinas urémicas no sangue) são a causa da regulação negativa da atividade e expressão do CYP450. Por outro lado, pensa-se que a presença de toxinas urémicas são também a causa da supressão na atividade enzimática da fase II do metabolismo de fármacos que ocorre na IR (Poggesi *et al.*, 2009).

Independentemente da excreção do fármaco se realizar por filtração, secreção ou reabsorção, a perda da função renal em doentes com IR pode ser quantificada pela TFG (Verbeeck & Musuamba, 2009; Yogaratnam *et al.*, 2016).

Idosos saudáveis e pessoas com IR crónica compartilham duas características fisiológicas principais: uma TFG baixa e uma capacidade diminuída de reabsorção de água e sal (Musso & Oreopoulos, 2011).

Em idosos saudáveis a função tubular proximal (secreção tubular) é preservada e os níveis de eritropoietina e hemoglobina são normais. No entanto, na IR crónica a secreção reduzida de eritropoietina sérica é uma das principais características desta doença. A hormona paratiroide e os níveis de vitamina D encontram-se normais em idosos saudáveis, sendo que na IR crónica a hormona paratiroide encontra-se aumentada e a vitamina D diminuída (Musso & Oreopoulos, 2011).

Através da equação de Cockcroft-Gault estima-se que a depuração plasmática da memantina tem aumentado diretamente com a clearance de creatinina. No caso de IR este facto torna-se importante, uma vez que é através desta relação de depuração que se ajustam as doses de memantina a administrar (Verbeeck & Musuamba, 2009).

O propoxifeno e o seu principal metabolito ativo norpropoxifeno, em indivíduos com disfunção renal, apresentam concentrações aumentadas no plasma, em resultado da diminuição do metabolismo de primeira passagem. Normalmente, o norpropoxifeno é eliminado por via renal, assim se a função renal se encontrar prejudicada, este irá acumular-se. Ainda outros fármacos como o propanolol, dihidrocodeína e sildenafil, fármacos com biodisponibilidade oral reduzida, quando administrados oralmente a

indivíduos com disfunção renal grave apresentam concentrações aumentadas no plasma (Verbeeck & Musuamba, 2009). Em indivíduos com IR acredita-se que os metabolitos ativos da morfina (morfina-3-glucuronídeo e morfina-6-glucurônido) e do midazolam (α -hidroximidazolam glucuronado) sofrem acumulação. Assim, de forma a evitar toxicidade com o uso destes fármacos em pessoas com IR, é necessário o uso de fármacos alternativos ou fazer ajustes de dose (Verbeeck & Musuamba, 2009; Yogaratnam *et al.*, 2016).

Em indivíduos com disfunção renal grave o volume de distribuição de vários fármacos encontra-se aumentado. No entanto, para fármacos como a digoxina, pindolol ou etambutol, em indivíduos com disfunção renal grave, o volume de distribuição encontra-se diminuído. Não se sabe ao certo o porquê, mas pensa-se que se deve a uma diminuição da ligação do fármaco ao tecido (Verbeeck & Musuamba, 2009).

A expressão da P-gP encontra-se reduzida em indivíduos com IR crónica (Verbeeck & Musuamba, 2009; Yogaratnam *et al.*, 2016).

2.3.2. Diabetes

A Diabetes é uma doença crónica muito comum a nível mundial, atinge ambos os sexos e todas as idades e a sua prevalência aumenta substancialmente com a idade (Observatório Nacional da Diabetes, 2015).

Em 2014, verificou-se a existência de 387 milhões de pessoas com Diabetes, prevendo-se que em 2035 este valor subirá para 592 milhões de pessoas (Observatório Nacional da Diabetes, 2015).

Em 2014, em Portugal, 27% dos indivíduos entre os 60 e os 79 anos de idade manifestaram diabetes, como se pode observar na **Figura 8** (Observatório Nacional da Diabetes, 2015).

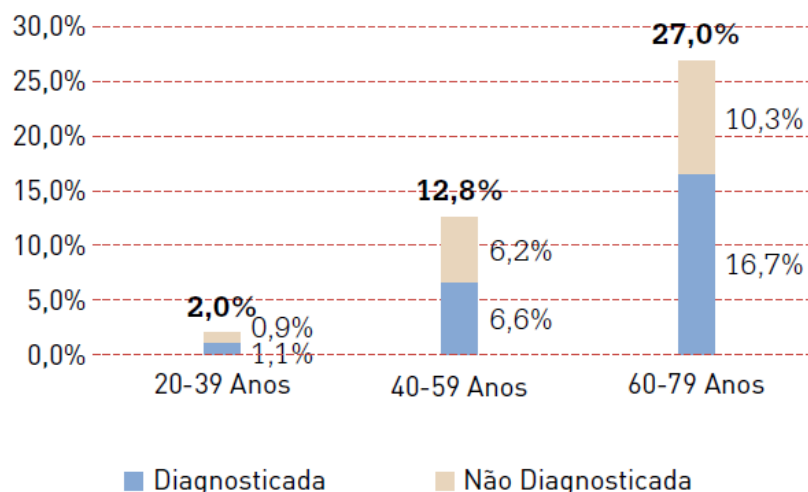


Figura 8- Prevalência da Diabetes por faixa etária em Portugal no ano de 2014 (Adaptado de Observatório Nacional da Diabetes, 2015).

Na **Figura 9** verifica-se uma maior incidência da diabetes em homens (15,8%) comparativamente com as mulheres (10,7%) (Observatório Nacional da Diabetes, 2015).

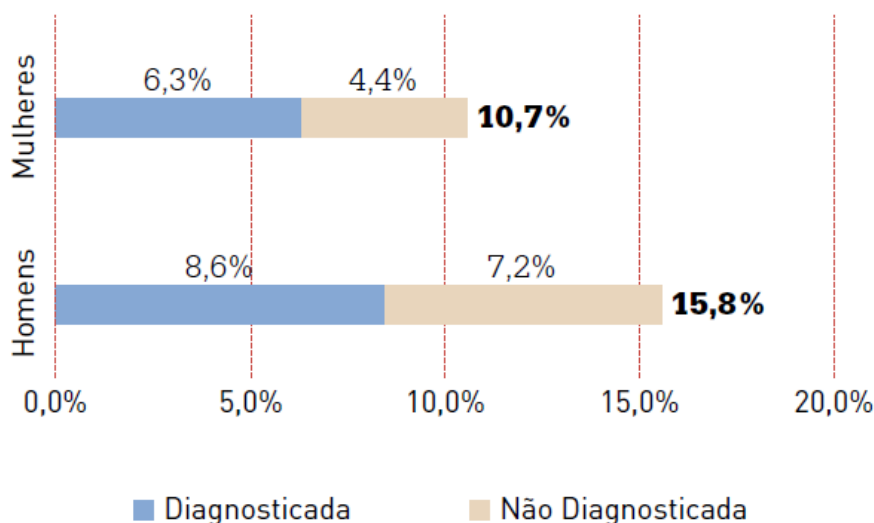


Figura 9- Prevalência da Diabetes por sexo em Portugal no ano de 2014 (Adaptado de Observatório Nacional da Diabetes, 2015).

A diabetes é caracterizada pelo aumento de glicose no sangue. Para o seu diagnóstico utiliza-se a glicémia como parâmetro bioquímico (Observatório Nacional da Diabetes, 2015).

De acordo com a Norma DGS N°002/2011, de 14/01/2011, os critérios de diagnóstico da Diabetes incluem (Direção-Geral da Saúde (DGS), 2011):

- a) Glicémia em jejum ≥ 126 mg/dL (ou $\geq 7,0$ mmol/L);
- b) Sintomas clássicos de descompensação + Glicémia ocasional ≥ 200 mg/dL (ou $\geq 11,1$ mmol/L);
- c) Glicémia ≥ 200 mg/dL (ou $\geq 11,1$ mmol/L) às 2 horas, na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75g de glicose;
- d) Hemoglobina glicada A1c (HBA1c) $\geq 6,5\%$.

O pâncreas é o órgão responsável pela segregação de insulina. É um órgão muito vascularizado constituído por duas partes secretórias, a endócrina e a exócrina (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010; DGS, 2011).

A parte endócrina é constituída pelos ilhéus de Langerhans que são responsáveis pela segregação de hormonas. Estes são constituídos maioritariamente por células beta (que segregam insulina), mas também por células alfa (segregam glucagon) e células delta (segregam somatostatina). A parte exócrina é responsável pela secreção do suco pancreático (utilizado no processo de digestão de alimentos) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010; DGS, 2011).

A diabetes encontra-se classificada em quatro tipos clínicos, de acordo com a Norma DGS N°002/2011, de 14/01/2011 (DGS, 2011):

- a) Diabetes tipo 1;
- b) Diabetes tipo 2;
- c) Diabetes gestacional;
- d) Outros tipos específicos de diabetes.

Diabetes tipo 1: consiste na destruição das células beta dos ilhéus de Langerhans. Não ocorre qualquer produção de insulina endógena, sendo por isso insulínica independente. A destruição das células, maioritariamente, ocorre por um mecanismo autoimune. Comumente ocorre na infância e adolescência e constitui entre 5 a 10% de todos os casos de diabetes (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010; DGS, 2011).

Diabetes tipo 2: ocorre uma resistência periférica à insulina, acompanhada ou não por uma alteração na secreção da mesma. É a forma mais frequente de diabetes, cerca de 90% de todos os casos de diabetes. Está associada a hábitos de sedentarismo, obesidade, dislipidémias e hipertensão arterial (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010; DGS, 2011).

Diabetes Gestacional: diz respeito a anomalias, que ocorram pela primeira vez durante a gravidez, no metabolismo da glicose. Há resistência à insulina pela placenta (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010; DGS, 2011).

As principais complicações crónicas da diabetes incluem nefropatia, retinopatia, doença cardiovascular, neuropatia e amputação, como se pode verificar na **Figura 10** (Observatório Nacional da Diabetes, 2015).

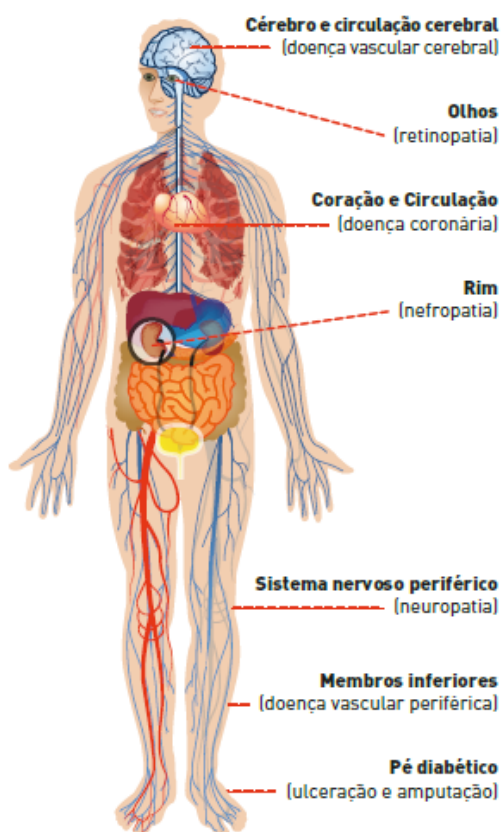


Figura 10 - Principais complicações crónicas da Diabetes (Adaptado de Observatório Nacional da Diabetes, 2015).

Na grande maioria dos países desenvolvidos, a diabetes constitui a principal causa de insuficiência renal, cegueira e amputação dos membros inferiores. Atualmente, é uma das principais causas de morte. Estima-se que em 2014 a diabetes provocou a morte de 4,9 milhões de pessoas (Observatório Nacional da Diabetes, 2015).

A diabetes pode afetar a farmacocinética de vários fármacos, uma vez que existem alterações nos processos de ADME em diabéticos.

O fluxo sanguíneo da mucosa gástrica encontra-se diminuído em diabéticos, o que explica as mudanças de pH gástrico que ocorrem nestes indivíduos (Dostalek, Akhlaghi, & Puzanovova, 2012; Gwilt, Nahhas, & Tracewell, 1991).

Cerca de 28% a 65% dos indivíduos com diabetes tipo 1 ou 2, que apresentem a doença há vários anos, apresentam um atraso no tempo de esvaziamento gástrico. Segundo alguns estudos, esta alteração está muito interligada com a progressão da doença. Contudo, a magnitude do atraso é moderada, não tendo grande impacto na prática clínica (Dostalek *et al.*, 2012; Gwilt *et al.*, 1991).

Os indivíduos diabéticos apresentam uma absorção da tolazamida cerca de 26% mais lenta do que indivíduos saudáveis. Um efeito semelhante se verifica na absorção da ampicilina administrada em indivíduos com diabetes tipo 2 (Dostalek *et al.*, 2012; Gwilt *et al.*, 1991).

Por outro lado, a metoclopramida não apresenta diferenças em termos farmacocinéticos em indivíduos com diabetes. A sulfonilureia glipizida, em diabéticos tipo 2, apresenta absorção completa (Dostalek *et al.*, 2012; Gwilt *et al.*, 1991).

A taxa de absorção de insulina administrada subcutaneamente está correlacionada com o fluxo sanguíneo subcutâneo. Em indivíduos com diabetes tipo 1, o fluxo sanguíneo abdominal subcutâneo está aumentado, muito provavelmente devido à redução do tecido adiposo. Nestes indivíduos a absorção de insulina é mais rápida, no entanto, não existem diferenças relativamente à biodisponibilidade do fármaco (Dostalek *et al.*, 2012).

Por outro lado, em indivíduos obesos ou resistentes à insulina, o fluxo sanguíneo encontra-se reduzido, em cerca de 50%, comparativamente com indivíduos saudáveis. Nestes indivíduos o volume de distribuição de fármacos lipofílicos encontra-se afetado. No entanto, não existem alterações nos níveis de albumina sérica nem na ligação do fármaco à albumina. Relativamente à α_1 -GPA os dados são contraditórios (Dostalek *et al.*, 2012).

No caso do paracetamol e da teofilina, por exemplo, o volume de distribuição encontra-se aumentado (Dostalek *et al.*, 2012).

Ainda não se sabe ao certo qual a correlação entre a diabetes e a atividade das enzimas envolvidas na metabolização de fármacos. Na diabetes não controlada, geralmente, ocorre um aumento nas enzimas CYP450, embora as de fase II sejam significativamente diminuídas (Dostalek *et al.*, 2012).

O efeito da diabetes na função renal ainda não se encontra bem caracterizado, contudo, a nefropatia tem sido apontada como a principal causa de doença renal em fase terminal relacionada com a diabetes, sendo que esta se desenvolve em cerca de 40% dos indivíduos diabéticos (Dostalek *et al.*, 2012).

O sistema renina-angiotensina-aldosterona é estimulado em diabéticos, sendo que a angiotensina II afeta a síntese de proteínas glomerulares. Assim, diabéticos do tipo 2 com nefropatia, fazem terapêutica com inibidores da enzima de conversão de angiotensina, de forma a retardar a progressão da doença (Dostalek *et al.*, 2012).

A taxa de filtração glomerular encontra-se aumentada na diabetes (Dostalek *et al.*, 2012).

3. Conclusão

O envelhecimento é um fenómeno global, que se encontra bem patente em Portugal. No futuro, estima-se que iremos estar perante um cenário de envelhecimento ainda mais marcado, tanto em Portugal como a nível mundial.

Com o avançar da idade muitas funções do nosso organismo vão-se alterando e degradando, de tal forma, que os idosos apresentam uma maior suscetibilidade e debilidade no desenvolvimento de patologias. Com estas, surge a necessidade do uso de medicamentos para o seu controlo e como tal, a polimedicação, de que muitos idosos são alvo. Este conceito está muito associado a interações medicamentosas e reações adversas a medicamentos, sendo de extrema importância uma correta avaliação e monitorização da terapêutica a instituir ou instituída no idoso, de forma a fazer um uso apropriado do medicamento.

O envelhecimento representa os efeitos acumulados a nível molecular, celular e tecidual, não constituindo a causa dessas mudanças, mas sim os efeitos que estão subjacentes a essas alterações. Uma das consequências da idade avançada é a deterioração do ADN e das mitocôndrias. Outras alterações comuns são a degradação da capacidade visual e auditiva, bem como alterações ao nível do olfato, sabor e tato. A pele perde elasticidade e flexibilidade, os ossos perdem densidade e as articulações tornam-se mais rígidas. Na composição corporal há um aumento do tecido adiposo e uma diminuição da água corporal total e da massa muscular.

A nível cardiovascular ocorre hipertrofia ventricular esquerda e forma-se o septo sigmóide.

No trato gastrointestinal há um aumento no pH gástrico, retardamento do esvaziamento gástrico e diminuição do fluxo sanguíneo gastrointestinal.

A nível hepático, há perda de função, associada a uma diminuição de 35 a 50% no fluxo sanguíneo hepático e diminuição do volume do fígado, sendo esta diminuição mais acentuada nas mulheres.

Também a função renal diminui com a idade, tal como o fluxo plasmático renal. A massa do rim diminui e há uma deterioração dos nefrónios, diminuindo a capacidade de excreção renal.

Estas múltiplas alterações fisiológicas têm impacto nas diversas fases da farmacocinética: nos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção.

Devido à diminuição da massa hepática, ocorre uma diminuição do EPP, sendo esta a principal alteração com significância na absorção de fármacos.

Relativamente à distribuição, ocorre uma diminuição nos níveis de albumina e aumento nos níveis de α_1 -GPA, a distribuição de fármacos apolares aumenta e por conseguinte, fármacos polares apresentam elevadas concentrações séricas que podem resultar em toxicidade.

O metabolismo hepático encontra-se reduzido nos idosos, tal como a função renal está comprometida. Estas constituem as alterações de maior relevância em termos farmacocinéticos, uma vez que originam maior biodisponibilidade e menor excreção, ou seja, maiores níveis circulantes de fármaco.

Estas alterações põem em causa a eficácia dos fármacos, sendo por isso necessário otimizar a terapêutica nos idosos, fazendo ajustes posológicos, que minimizem efeitos adversos ou até mesmo toxicidade.

Em suma, os idosos são uma faixa etária que requer uma especial atenção por parte dos profissionais de saúde, nomeadamente do farmacêutico que deve desempenhar um papel informativo e de vigilância com esta faixa etária.

4. Bibliografia

- Abdulla, A., Adams, N., Bone, M., Elliott, A. M., Gaffin, J., Jones, D., ... British Geriatric Society. (2013). Guidance on the management of pain in older people. *Age and Ageing*, 42 Suppl 1. <http://doi.org/10.1093/ageing/afs200>.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 33(SUPPL. 1). <http://doi.org/10.2337/dc10-S062>.
- Aymanns, C., Keller, F., Maus, S., Hartmann, B., & Czock, D. (2010). Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(2), 314–327. <http://doi.org/10.2215/CJN.03960609>.
- Azeredo, F. J., Costa, T. D., & Uchoa, F. D. T. (2009). Papel da Glicoproteína-P na Farmacocinética e nas Interações Medicamentosas. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 90(4), 321–326.
- Bauer, L. (2008). *Applied Clinical Pharmacokinetics*. McGraw-Hill. <http://doi.org/10.1036/0071476288>.
- Cabral, M. V., Ferreira, P. M., Silva, P. A. Da, Jerónimo, P., & Marques, T. (2013). *Processos de Envelhecimento em Portugal*.
- Campos, M. T. F. D. S., Monteiro, J. B. R., & Ornelas, A. P. R. D. C. (2008). Fatores que afetam o consumo alimentar e a nutrição do idoso. *Revista de Nutrição*, 13(3), 157–165. <http://doi.org/10.1590/S1415-52732000000300002>.
- Carlos, L. (2015). Fases Farmacêuticas. [Consultado a 20 Setembro 2016], Disponível em <http://luizcarlosfarmaceutico.webnode.com/news/fases-farmaceuticas/>.
- Carneiro, C., Costa, F. A. da, Fernandes, A. I., Oliveira, P., Periquito, C. M. de N., & Silva, P. C. (2014). Revisão da Medicação em Idosos Institucionalizados : Aplicação dos Critérios STOPP e START. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, (6), 211–220.
- Chung, S. M., Lee, D. J., Hand, A., Young, P., Vaidyanathana, J., & Sahajwallaa, C. (2015). Kidney function changes with aging in adults: comparison between cross-

- sectional and longitudinal data analyses in renal function assessment. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 28(3), 135–143. <http://doi.org/10.1002/bdd>.
- Clegg, A., Young, J., Iliffe, S., Rikkert, M. O., & Rockwood, K. (2013). Frailty in elderly people. *The Lancet*, 381(9868), 752–762. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62167-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62167-9).
- Department of Economic & Social Affairs, U. N. (2013). World Population Ageing. *United Nations*, 114.
- Direção-Geral da Saúde. (2011). Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. *Norma Da Direção Geral Da Saúde (002/2011)*, 1–13.
- Dostalek, M., Akhlaghi, F., & Puzanovova, M. (2012). Effect of diabetes mellitus on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs. *Clin Pharmacokinet*, 51(8), 481–499. <http://doi.org/10.2165/11631900-000000000-00000>.
- Fong, C. W. (2015). Permeability of the Blood–Brain Barrier: Molecular Mechanism of Transport of Drugs and Physiologically Important Compounds. *Journal of Membrane Biology*, 248(4), 651–669. <http://doi.org/10.1007/s00232-015-9778-9>.
- Galvão, C. (2006). O idoso polimedicado - Estratégias para melhorar a prescrição. *Revista Portuguesa de Medicina Geral E Familiar*, 22(6), 747–52. Disponível em <http://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/10307>.
- Ganapathy, V., Prasad, P. D., Ganapathy, M. E., & Leibach, F. H. (2000). Placental transporters relevant to drug distribution across the maternal-fetal interface. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 294(2), 413–20. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10900213>.
- Golchin, N., Isham, L., Meropol, S., Vince, A., & Frank, S. (2015). Polypharmacy in the elderly. *Journal of Research in Pharmacy Practice*, 4(2), 85. <http://doi.org/10.4103/2279-042X.155755>.
- Gwilt, P. R., Nahhas, R. R., & Tracewell, W. G. (1991). The effects of diabetes mellitus on pharmacokinetics and pharmacodynamics in humans. *Clin Pharmacokinet*, 20(6), 477–490. <http://doi.org/10.2165/00003088-199120060-00004>.
- Hanley, M. J., Abernethy, D. R., & Greenblatt, D. J. (2010). Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clinical Pharmacokinetics*, 49(2), 71–87.

- <http://doi.org/10.2165/11318100-0000000000-000000>.
- Harvey, R. A., & Mycek, M. J. (2007). *Farmacologia Ilustrada*. (Artmed, Ed.) (3ª Edição).
- Hilmer, S. N., McLachlan, A. J., & Le, D. G. (2007). Clinical pharmacology in the geriatric patient, *21*, 217–230. <http://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2007.00473.x>.
- INFARMED. (2010). Resumo das Características do medicamento- Hidantina. Disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4245&tipo_doc=rcm.
- INFARMED. (2016). Resumo Das Características Do Medicamento Ongentys. <http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>.
- Instituto Nacional de Estatística. (2002). O Envelhecimento em Portugal: Situação demográfica e socio-económica recente das pessoas idosas. *Revista de Estudos Demográficos*, *1*, 185–208. Disponível em papers3://publication/uuid/1A7196EB-B35B-4744-B687-A9550F7B254C
http://censos.ine.pt/xportal/xmain?xpid=CENSOS&xpgid=ine_censos_estudo_det&menuBOUI=13707294&contexto=es&ESTUDOSest_boui=106370&ESTUDOSmodo=2&selTab=tab1.
- Instituto Nacional de Estatística (INE). (2009). METAINFORMAÇÃO, 4.
- Instituto Nacional de Estatística (INE). (2015). Envelhecimento da população residente em Portugal e na União Europeia. *Destaque: Informação À Comunicação Social*, 1–8. Disponível em www.ine.pt.
- Instituto Nacional de Estatística (INE). (2016). Em 2015 a população residente reduziu-se em 33,5 mil pessoas. *Destaque: Informação À Comunicação Social*, 1–5.
- Jackson, C. F., & Wenger, N. K. (2011). Enfermedad cardiovascular en el anciano. *Revista Española de Cardiología*, *64*(8), 697–712. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2011.05.001>.
- Jaehde, U., & Sorgel, F. (1995). Clinical pharmacokinetics in patients with burns. *Clinical Pharmacokinetics*, *29*(1), 15–28. <http://doi.org/10.2165/00003088-199529010-00003>.

- Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2012). *Basic and Clinical Pharmacology*. *Basic and clinical Pharmacology*. Mc Graw Hill.
- King, M., & Lipsky, M. S. (2015). Clinical implications of aging. *Disease-a-Month*, 61(11), 467–474. <http://doi.org/10.1016/j.disamonth.2015.09.006>.
- Klotz, U. (2009). Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metabolism Reviews*, 41(2), 67–76. <http://doi.org/10.1080/03602530902722679>.
- Leik, C. E., Willey, A., Graham, M. F., & Walsh, S. W. (2004). Human Placenta, 43(8), 1–4. <http://doi.org/10.1161/01.HYP.0000119191.33112.9c>.
- Mangoni, A. A. (2005). Cardiovascular Drug Therapy in and Therapeutic Considerations, 22(11), 913–941.
- Mangoni, A. A., & Jackson, S. H. D. (2003). Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x>.
- McClean, A. J., & Le Couteur, D. G. (2004). Aging Biology and Geriatric Clinical Pharmacology, 56(2), 163–184. <http://doi.org/10.1124/pr.56.2.4.doses>.
- Mitchell, S. J., Kane, A. E., & Hilmer, S. N. (2011). Age-Related Changes in the Hepatic Pharmacology and Toxicology of Paracetamol, 2011. <http://doi.org/10.1155/2011/624156>.
- Moreira, I. P. B., Amado, L. E. B., Bersani, A. L. de F., Bersani-Amado, C. A., & Caparroz-Assef, S. M. (2007). Revisão Principais Aspectos Do Tratamento Das Infecções No Idoso. *Cienc Cuid Saude*, 6(2), 488–495.
- Musso, C. G., & Oreopoulos, D. G. (2011). Aging and physiological changes of the kidneys including changes in glomerular filtration rate. *Nephron - Physiology*, 119(SUPPL. 1), 1–5. <http://doi.org/10.1159/000328010>.
- Noble, R. E. (2003). Drug Therapy in the Elderly, 495(3), 27–30. [http://doi.org/10.1053/S0026-0495\(03\)00298-1](http://doi.org/10.1053/S0026-0495(03)00298-1).
- Observatório Nacional da Diabetes. (2015). Diabetes Factos e Numeros - o ano de 2014.
- Organização Mundial da Saúde. (2015). OMS. *Relatório Mundial de Envelhecimento E Saúde*, 1, 1–29. <http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>.

- Pereira, D. G. (2007). Importância do metabolismo no planejamento de fármacos. *Quimica Nova*, 30(1), 171–177. <http://doi.org/10.1590/S0100-40422007000100029>.
- Peterson, C. M., Johannsen, D. L., & Ravussin, E. (2012). Skeletal muscle mitochondria and aging: A review. *Journal of Aging Research*, 2012. <http://doi.org/10.1155/2012/194821>.
- Poggesi, I., Benedetti, M. S., Whomsley, R., & Lamer, S. Le. (2009). Pharmacokinetics in special populations, 41(February), 422–454. <http://doi.org/10.1080/10837450902891527>.
- Rang, H. P., Ritter, R. J., Flower, R. J., Henderson, G. (2012). *Rang & Dale's Pharmacology*. In: Rang et al.. (Ed.). *Drugs Metabolism and elimination*. 7ª edição Elsevier Churchill Livingstone. pp. 116-124.
- Sabzwari, S. R., Qidwai, W., & Bhanji, S. (2013). Polypharmacy in elderly: A cautious trail to tread. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 63(5), 624–627.
- Santos, M., & Almeida, A. (2010). Polimedicação no idoso, 149–162.
- Schlender, J. F., Meyer, M., Thelen, K., Krauss, M., Willmann, S., Eissing, T., & Jaehde, U. (2016). Development of a Whole-Body Physiologically Based Pharmacokinetic Approach to Assess the Pharmacokinetics of Drugs in Elderly Individuals. *Clinical Pharmacokinetics*, 1–17. <http://doi.org/10.1007/s40262-016-0422-3>.
- Sousa, S., Pires, A., Conceição, C., Nascimento, T., Grenha, A., & Braz, L. (2011). Polimedicação em doentes idosos: adesão à terapêutica. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 27, 176–182.
- Tajiri, K., & Shimizu, Y. (2013). Liver physiology and liver diseases in the elderly. *World Journal of Gastroenterology*, 19(46), 8459–8467. <http://doi.org/10.3748/wjg.v19.i46.8459>.
- Taniguchi, C., & Guengerich, F. P. (2009). Metabolismo dos fármacos. *Princípios de Farmacologia - A Base Fisiopatológica Da Farmacoterapia*, 46–57.
- Thakar, H., Acharya, C., Apte, S., & Saxena, R. (2013). Free radicals and ageing - Is there any correlation? *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 3(1), 82–86. <http://doi.org/10.5455/njppp.2013.3.82-86>.

- Turnheim, K. (2003). When drug therapy gets old: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Experimental Gerontology*, 38(8), 843–853. [http://doi.org/10.1016/S0531-5565\(03\)00133-5](http://doi.org/10.1016/S0531-5565(03)00133-5).
- Verbeeck, R. K., & Musuamba, F. T. (2009). Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 65(8), 757–773. <http://doi.org/10.1007/s00228-009-0678-8>.
- Veríssimo, M. T. (2014). *Geriatria Fundamental – Saber e Praticar*. (Lidel, Ed.). Lisboa.
- Verma, P., Thakur, A. S., Deshmukh, K., Jha, D. A. K., & Verma, S. (2010). Routes of drug administration. *International Journal of Pharmaceutical Studies and Research*, 1(1), 1–3. <http://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.60070-4>.
- Wynne, H. A., & Blagburn, J. (2010). Drug treatment in an ageing population: Practical implications. *Maturitas*, 66(3), 246–250. <http://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.03.004>.
- Yogarathnam, D., Ditch, K., Medeiros, K., Miller, M. A., & Smith, B. S. (2016). The Impact of Liver and Renal Dysfunction on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Sedative and Analgesic Drugs in Critically Ill Adult Patients. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, 28(2), 183–194. <http://doi.org/10.1016/j.cnc.2016.02.009>.